

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 para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

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.

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.

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 durante el segundo ciclo.

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

Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento. Un solo ciclo de tratamiento consta de 4 semanas de perfusión continua. Cada ciclo de tratamiento está separado por un intervalo de 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.

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

Ciclo 1		Intervalo de 2 semanas sin tratamiento (Días 29-42)	Ciclo 2 y ciclos posteriores (Días 1-28)
Dosis inicial Días 1-7	Dosis posterior Días 8-28		
9 µg/día vía perfusión continua	28 µg/día vía perfusión continua		28 µg/día vía perfusión continua

Recomendaciones sobre premedicación y medicación adicional

Se deben administrar 20 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.

Tratamiento pre-fase para pacientes con elevada carga tumoral

Para los pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica, tratar con dexametasona (no se deben superar los 24 mg/día).

Ajustes de la dosis

Se debe considerar la interrupción de BLINCYTO temporal o permanentemente, 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 un acontecimiento adverso 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 un acontecimiento adverso 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
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.
	Grado 4	Interrumpir BLINCYTO permanentemente.
Toxicidad neurológica	Convulsiones	Interrumpir BLINCYTO permanentemente si se produce más de una convulsión.
	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve) y durante al menos 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 dexametasona de forma escalonada durante 4 días. Si la toxicidad se produjo a 9 µg/día, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, interrumpir BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Interrumpir 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.
	Grado 4	Considerar interrumpir 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.
	Grado 4	Considerar interrumpir 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 pacientes pediátricos.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Nota importante: no limpie las líneas de perfusión cuando estén introducidas en el paciente, ya que podría causar la administración accidental de un bolo de BLINCYTO. BLINCYTO se debe administrar a través de un conducto exclusivo.

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

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.

Se debe administrar al paciente una dosis terapéutica de 9 µg/día o 28 µg/día mediante la perfusión de un total de 240 ml de solución para perfusión de BLINCYTO a una de las siguientes 4 velocidades de perfusión constantes y con las duraciones de perfusión asociadas:

- 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. 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

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.

El tiempo medio desde el inicio de blinatumomab hasta la aparición de un acontecimiento neurológico fue de 9 días. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor tasa de toxicidades neurológicas, que incluyeron trastorno cognoscitivo, encefalopatía y confusión.

Los pacientes con antecedentes de signos y síntomas neurológicos (como mareo, hipoestesia, hiporreflexia, temblores, disestesia, parestesia o alteración de la memoria) mostraron una mayor tasa de acontecimientos neurológicos (tales como temblor, mareo, estado confusional, encefalopatía y ataxia). El tiempo medio hasta la aparición de un evento neurológico en estos pacientes fue 12 días.

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con antecedentes o presencia de patología del sistema nervioso central (SNC) clínicamente relevante (p. ej., epilepsia, convulsiones, paresia, afasia, infarto cerebral, lesiones cerebrales graves, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del cerebelo, síndrome cerebral orgánico o psicosis), ya que quedaron excluidos de los ensayos 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 estos 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 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 \geq 4), en pacientes tratados con BLINCYTO (ver sección 4.8).

Los acontecimientos adversos 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. El tiempo medio hasta el inicio de un acontecimiento de SLC fue de 2 días. Se debe controlar muy de cerca 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 linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LHH/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. 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 muy de cerca 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).

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.

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 (23 mg) de sodio durante 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 o de transportadores 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

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 observó la depleción esperada de células B y T en ratones gestantes, pero los efectos hematológicos no se evaluaron en 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.

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).

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 el estudio clínico pivotal (n = 189).

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con blinatumomab incluyen: infecciones (31,7%), acontecimientos neurológicos (16,4%), neutropenia/neutropenia febril (15,3%), síndrome de liberación de citoquinas (0,5%) y síndrome de lisis tumoral (0,5%).

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron reacciones relacionadas con la perfusión (67,2%), infecciones (63,0%), pirexia (59,8%), cefalea (34,4%), neutropenia febril (28%), edema periférico (25,9%), náuseas (24,3%), hipopotasemia (23,8%), estreñimiento (20,6%), anemia (20,1%), tos (18,5%), diarrea (18,0%), temblor (17,5%), neutropenia (17,5%), dolor abdominal (16,9%), insomnio (15,3%), fatiga (15,3%) y escalofríos (15,3%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencias se determinaron a partir de la tasa de incidencia bruta notificada para cada reacción adversa en el estudio clínico pivotal (n = 189). Las

reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada clase de órganos del sistema.

Clasificación de órganos del sistema 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 fúngicas ^{a, b} Infecciones víricas ^{a, b} Otras infecciones por patógenos ^b	Septicemia Neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia	Leucocitosis Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas ^a	Tormenta de citoquinas Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hipomagnesemia Hiperglucemia Apetito disminuido	Hipofosfatemia Hipoalbuminemia Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado confusional ^a Desorientación	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblores ^a Mareo	Encefalopatía ^a Afasia Parestesia Convulsiones Trastorno cognitivo Trastorno de la memoria	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión		Síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Dolor en una extremidad Artralgia Dolor óseo		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Escalofríos Fatiga Dolor torácico	Edema	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa ^a Aumento de la aspartato aminotransferasa ^a	Disminución de las inmunoglobulinas Aumento de la bilirrubina en sangre Nivel elevado de enzimas hepáticas (gamma glutamil transferasa)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión (y asociadas a síntomas que incluyen sibilancias, rubefacción, hinchazón facial, disnea, hipotensión e hipertensión)		

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

^b Términos agrupados del nivel alto de MedDRA (versión 16.1 de MedDRA)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos neurológicos

En el estudio clínico pivotal (N = 189), el 51,9 % de los pacientes experimentaron una o más reacciones adversas neurológicas (incluidos trastornos psiquiátricos), que afectaban principalmente al sistema nervioso central. Se observaron reacciones adversas neurológicas graves y de grado ≥ 3 en 16,4 % y 12,7 % de los pacientes respectivamente, de las cuales las más frecuentes fueron la encefalopatía, los temblores y el estado confusional. A pesar de que se ha notificado encefalopatía mortal, la mayoría de los acontecimientos neurológicos (74,5%) fueron clínicamente reversibles y se resolvieron después de la interrupción de BLINCYTO. El tiempo medio hasta el inicio del acontecimiento neurológico fue de 9 días. 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, se han observado reactivaciones de infección vírica (p. ej. Polioma [BK]). Los pacientes con un estado funcional ECOG de 2 a nivel basal 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 pivotal (N = 189), se notificaron reacciones graves de SLC en 0,5% de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 2 días. Para el tratamiento clínico del SLC, ver sección 4.4.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En el estudio clínico pivotal (N = 189), el 27,5% de los pacientes notificaron niveles elevados de enzimas hepáticas. Se observó en el 2,1 % y el 15,3 % 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). El tiempo medio hasta el inicio del primer acontecimiento fue de 3 días desde el

inicio del tratamiento con BLINCYTO. 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.

Leucoencefalopatía, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía. Los pacientes con resultados de RM/TC cerebral coincidentes con leucoencefalopatía experimentaron acontecimientos adversos 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 de LMP en el estudio pivotal.

Población pediátrica

La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. BLINCYTO ha sido evaluado en pacientes pediátricos con LLA de precursores B refractaria o en recaída en un estudio de fase I/II de escalado /evaluación de dosis. A una dosis superior a la dosis recomendada para pacientes adultos, 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.

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.

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

Inmunogenicidad

En el estudio clínico pivotal (n = 189), menos de 1,4% de los pacientes tratados con blinatumomab dieron resultados positivos en la prueba de anticuerpos de unión y neutralizantes anti-blinatumomab. Todos los pacientes que obtuvieron un resultado positivo para anticuerpos de unión también obtuvieron un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes anti-blinatumomab. La formación de anticuerpos anti-blinatumomab puede afectar a la farmacocinética de blinatumomab.

Si se sospecha de formación de anticuerpos anti-blinatumomab con un efecto clínicamente significativo, se debe contactar con el Titular de la Autorización de Comercialización para considerar una prueba de anticuerpos. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 agentes antineoplásicos, código ATC: L01XC19

Mecanismo de acción

Blinatumomab es un anticuerpo con doble especificidad diseñado para unir 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 que 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 proliferantes como a las células diana 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 disminución de las células B periféricas, y un aumento transitorio de las citoquinas.

La redistribución de las células T periféricas (es decir, la adhesión de células T al endotelio de los vasos sanguíneos y/o la 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.

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 dos 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

Un total de 225 pacientes de edad ≥ 18 años con LLA de precursores B refractaria o en recaída estuvieron expuestos a BLINCYTO durante ensayos clínicos.

BLINCYTO fue evaluado en un estudio de fase II abierto y multicéntrico de un solo grupo con 189 pacientes. Los pacientes elegibles eran ≥ 18 años con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo 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).

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 blinatumomab. BLINCYTO se administró en forma de perfusión intravenosa continua. En el primer ciclo, la dosis inicial fue de $9 \mu\text{g}/\text{día}$ para la semana 1, y de $28 \mu\text{g}/\text{día}$ para las otras 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. Fue posible el ajuste de la dosis en caso de acontecimientos adversos. 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 principal 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 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo refractaria o en recaída

	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%)	[5,3% – 14,0%]
Remisión parcial ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Supervivencia libre de recaídas (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 $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación total de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $> 1.000/\text{microlitro}$). ^{2.} 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 $> 50.000/\text{microlitro}$ y RAN $> 500/\text{microlitro}$). ^{3.} 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 en sangre periférica (plaquetas $\leq 50.000/\text{microlitro}$ y/o RAN $\leq 500/\text{microlitro}$). ^{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.		

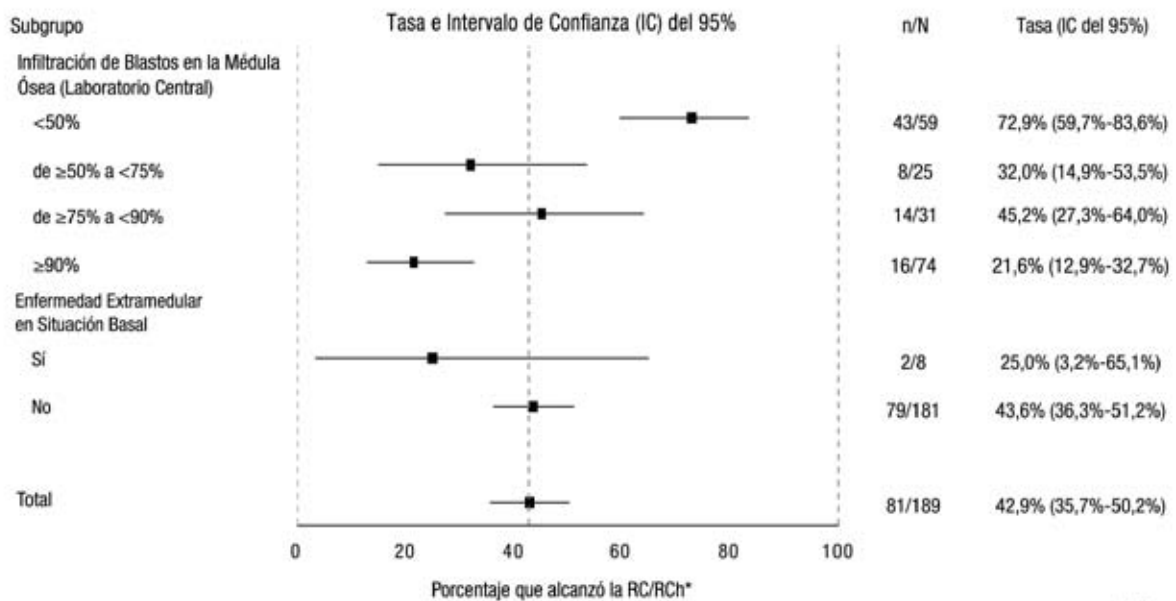
En un análisis exploratorio preespecificado, 60 de 73 pacientes evaluables con EMR y RC/RCh* (82,2%) también obtuvieron una respuesta de la EMR (definida como EMR mediante RCP $< 1 \times 10^{-4}$).

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 1).

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 12,9 - 32,7) (ver figura 1). Los pacientes con una carga tumoral baja ($< 50\%$) respondieron mejor al tratamiento con blinatumomab, con una tasa de RC/RCh* del 72,9% (IC 59,7 - 83,6).

Figura 1. “Forest Plot” de la Tasa de RC/RCh* durante los dos primeros ciclos para el estudio MT103-211 (Grupo de análisis principal)



Se evaluaron la seguridad y la eficacia de blinatumomab en un estudio de fase II abierto, multicéntrico y con escalado de la dosis en 36 pacientes (≥ 18 años con LLA de precursores B en recaída después de al menos recibir tratamiento de inducción y consolidación o con enfermedad refractaria con $> 5\%$ blastos en la médula ósea, un estado funcional ECOG ≤ 2 , una esperanza de vida ≥ 12 semanas, que no habían sido sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [TCPH] autólogo en las 6 semanas previas al inicio del tratamiento con blinatumomab, un TCPH alogénico en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con blinatumomab, o tratamiento previo con blinatumomab). Quince de los 36 (41,7%) pacientes habían sido sometidos a un TCPH alogénico antes de recibir BLINCYTO. La RC/RCh* fue del 69,4% (25 de los 36 pacientes: 15 [41,7%; IC del 95%: 25,5% - 59,2%] RC; 10 [27,8%; IC del 95%: 14,2% - 45,2%] RCh*). En la población de edad avanzada (≥ 65 años) 4 de 5 pacientes (80,0%) alcanzaron una RC/RCh* en el período de 2 ciclos de tratamiento (ver sección 4.8 para consultar la seguridad en personas de edad avanzada). Veintidós de los 25 pacientes (88%) con remisión completa hematológica también alcanzaron respuestas con enfermedad mínima residual (EMR) (definida como EMR mediante RCP $< 1 \times 10^{-4}$). La mediana de la duración de la remisión fue de 8,9 meses, y la mediana de la supervivencia libre de recaídas (SLR) fue de 7,6 meses. La supervivencia global (SG) media fue de 9,8 meses.

Hay datos limitados en pacientes con LLA de precursores 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, 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 blinatumomab. La supervivencia global (SG) media fue de 17,7 meses (IC 3,1- no estimable).

Población pediátrica

La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. Ver sección 4.8.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con BLINCYTO en niños de edades comprendidas entre 1 mes y

18 años con leucemia linfoblástica aguda (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

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 de equilibrio 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/refractaria, la C_{ss} media (DE) fue de 211 (258) pg/ml y de 621 (502) pg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) estimado basado en la fase terminal (V_z) fue de 4,52 (2,89) 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 2,92 (2,83) l/h. La semivida media (DE) fue de 2,11 (1,42) horas. Se excretaron cantidades insignificantes de blinatumomab en la orina a las dosis clínicas evaluadas.

Peso corporal, 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 18 a 80 años), el sexo, el peso corporal (de 44 a 134 kg), y el área de superficie corporal (de 1,39 a 2,57) no influyen en la farmacocinética de blinatumomab. Hay datos muy limitados en la experiencia con blinatumomab en adultos con un peso inferior a 45 kg.

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 95,6%) 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 experiencia en pacientes pediátricos es limitada.

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 embrionario 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 embrionaria 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
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Solución (estabilizadora)

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Hidrocloruro de lisina
Polisorbato 80
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

3 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 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 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 flip off y
- un vial (vidrio de tipo I) de 10 ml de solución con tapón (caucho elastomérico), precinto (aluminio) y tapa flip off.

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).

Instrucciones especiales que ayudan a una preparación rigurosa

- En el envase de BLINCYTO se proporciona solución (estabilizadora), que se utiliza para recubrir la bolsa de perfusión preparada antes de añadir BLINCYTO reconstituido. **No se debe utilizar esta solución estabilizadora para la reconstitución de BLINCYTO polvo para concentrado.**
- El volumen total de BLINCYTO reconstituido y diluido será superior al volumen que se debe administrar al paciente (240 ml). Esto es así para compensar la pérdida en la línea de perfusión intravenosa y para garantizar que el paciente recibe la dosis completa de BLINCYTO.
- Al preparar la bolsa de perfusión, extraer todo el aire de la bolsa de perfusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
- Utilizar los volúmenes específicos descritos en las instrucciones de reconstitución y dilución proporcionadas más abajo para minimizar los errores de cálculo.

Otras instrucciones

- BLINCYTO es compatible con bolsas de perfusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP), o etilvinilacetato (EVA).
- Especificaciones de la bomba: la bomba de perfusión para administrar la solución para perfusión de BLINCYTO debe ser programable, bloqueable y debe tener una alarma. No se deben utilizar bombas elastoméricas.
- 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

Se proporcionan instrucciones específicas de reconstitución y dilución para cada dosis y tiempo de perfusión. Verificar la dosis prescrita y el tiempo de perfusión de BLINCYTO e identificar el apartado adecuado de preparación de dosis de la siguiente lista. Continuar los pasos para la reconstitución de BLINCYTO y la preparación de la bolsa de perfusión.

- a) para 9 µg/día perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h
- b) para 9 µg/día perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h
- c) para 9 µg/día perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h
- d) para 9 µg/día perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h
- e) para 28 µg/día perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h
- f) para 28 µg/día perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h
- g) para 28 µg/día perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h
- h) para 28 µg/día perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h

Antes de la preparación, se debe asegurar de que tiene los siguientes suministros preparados:

Dosis	Duración de la perfusión (h)	Velocidad de perfusión (ml/h)	Número de envases de BLINCYTO
9 µg/día	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/día	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

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 asepticas, utilizar una bolsa de perfusión preparada de 250 ml. **Los cálculos de la dosis de BLINCYTO se basan en una cantidad adicional del volumen normal 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.

a) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h*

1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 asepticamente 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
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.**
5. Utilizando una jeringa, transferir asepticamente 0,83 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
6. En condiciones asepticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.

7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- b) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 la 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 1,7 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- c) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**

5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 2,5 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- d) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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. Utilizar dos viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 3,5 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,0 ml de un vial, y del segundo vial, los 1,5 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- e) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 2,6 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- f) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 los viales con el resto de solución (estabilizadora).
 3. Utilizar dos viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 5,2 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,7 ml de un vial, y del segundo vial, los 2,5 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- g) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 los viales con el resto de solución (estabilizadora).
3. Utilizar tres viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
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.**
5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 8 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,8 ml de cada uno de los dos primeros viales, y del tercer vial, los 2,4 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

h) Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h

1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 los viales con el resto de solución (estabilizadora).
3. Utilizar cuatro viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
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.**
5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 10,7 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,8 ml de cada uno de los tres primeros viales, y del cuarto vial, los 2,3 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.

7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 4.2.

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

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 <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE 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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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 informes periódicos de seguridad 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 publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad 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 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 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 alerta al paciente

El material informativo dirigido a médicos debe contener:

1. 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 del tratamiento con BLINCYTO, administración y posología, duración de la hospitalización, interrupción y / o suspensión permanente del tratamiento.

Errores de medicación (EM)

- Datos de ensayos clínicos, causas de EM, frecuencia, gravedad y desenlaces.
- Recordatorio de aconsejar a los pacientes sobre cómo reducir el riesgo de EM durante el uso de la bomba de perfusión.

Acontecimientos neurológicos

- Datos de ensayos clínicos, frecuencia y gravedad (se han observado toxicidades neurológicas de grado 3 y 4)
- Recomendación de controlar a los pacientes ante signos y síntomas de neurotoxicidad
- Manejo de la neurotoxicidad (incluyendo ajuste de dosis e interrupción de la dosis)
- Recomendación para los pacientes de no conducir mientras reciban BLINCYTO y de contactar inmediatamente con el médico especialista si han experimentado síntomas neurológicos

El material informativo dirigido a farmacéuticos debe contener:

1. 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)
 - Descripción detallada de 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. La **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**
2. La **guía informativo para enfermeros**, que contenga los siguientes elementos clave:
 - Remarcar la importancia de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs)
 - Descripción de los procedimientos de administración de BLINCYTO
 - Descripción del control de los pacientes y gestión de los signos y síntomas iniciales de eventos neurológicos
 - Recomendación a los pacientes de no conducir mientras reciban BLINCYTO y de contactar de inmediato con el médico especialista / enfermero, si experimentan síntomas neurológicos

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. **El prospecto**

La **tarjeta de alerta** al 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
 - 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*	Q42021

* 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.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Estudio 00103311 (TOWER): Estudio del anticuerpo BiTE blinatumomab en comparación con el tratamiento estándar de quimioterapia en sujetos adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B recidivante/refractaria	Q12017

- **Condiciones o restricciones en relación a la seguridad y eficacia del uso del medicamento a ser implementadas por los Estados Miembros.**

No aplica.

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 e hidróxido de sodio.

Solución (estabilizadora): ácido cítrico monohidrato (E330), hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80, 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.

**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.
- 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.

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.

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 y adolescentes menores de 18 años.

Uso de BLINCYTO con otros medicamentos

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 hablará con usted 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 dosis; 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 usted responde al tratamiento con BLINCYTO después de los 2 primeros ciclos, su médico puede decidir administrarle hasta 3 ciclos de tratamiento adicionales. El número de ciclos de tratamiento que se le administrarán dependerá de cómo tolere y responda a BLINCYTO. Su médico le comentará cuánto va a durar su tratamiento. Su tratamiento también puede ser interrumpido, dependiendo de cómo tolere BLINCYTO.

Se recomienda que los primeros 9 días de tratamiento 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 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

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.

Sus siguientes ciclos

Si su médico determina que se le deben administrar más ciclos de BLINCYTO, su bomba se programará para perfundir una dosis de 28 microgramos al día.

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 su 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 su bomba o suena la alarma de su bomba.
- cree que puede estar recibiendo más BLINCYTO del que debe, por ejemplo, si la bolsa de perfusión se vacía antes del tiempo programado para el cambio de bolsa.
- la bomba de perfusión se detiene de forma inesperada. No intente reiniciar su bomba. Su médico decidirá cuándo recibirá su próxima dosis de BLINCYTO.

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.

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, hongos, 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)
- niveles bajos de potasio en sangre, niveles bajos de magnesio en sangre, nivel alto de azúcar en sangre, disminución del apetito
- problemas para dormir
- dolor de cabeza, tiritona (temblores), mareo
- tensión arterial baja
- tos
- náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, erupción cutánea
- dolor de espalda, dolor de las extremidades, articulaciones inflamadas y dolorosas, dolor óseo
- fiebre (pirexia), hinchazón de las manos, tobillos o pies, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho
- niveles elevados de enzimas hepáticas (ALT, AST)
- 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)
- aumento de los niveles del recuento de glóbulos blancos, disminución de los niveles de ciertos glóbulos blancos (linfopenia)
- fiebre, hinchazón, escalofríos, aumento o disminución de la tensión arterial y líquido en los pulmones, que puede ser grave y mortal (tormenta de citoquinas), reacción alérgica
- disminución de los niveles sanguíneos de fósforo
- disminución de los niveles sanguíneos de proteínas que causan retención de agua
- 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
- frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia)

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, que puede provocar dificultad para tragar o respirar
- niveles bajos de los anticuerpos llamados “inmunoglobulinas”, que ayudan al sistema inmunitario a luchar contra las infecciones (disminución de las inmunoglobulinas)
- cambios en la sangre, que incluyen aumento de la bilirrubina
- niveles elevados de enzimas hepáticas (GGT).

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

- un trastorno que causa la fuga de fluidos desde los vasos sanguíneos pequeños hacia el cuerpo (síndrome de fuga capilar).

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 refrigerados (entre 2°C y 8°C).
- No congelar.
- Almacenar en el embalaje original para protegerlos 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 vial.
 - 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 e hidróxido de sodio.
- La solución (estabilizadora) contiene ácido cítrico monohidrato (E330), hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80, 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

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.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

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 (1) 562 57 20

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tel: +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 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

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: <http://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.

La dosis inicial recomendada de BLINCYTO en el primer ciclo es de 9 µg/día para la semana 1 (primeros 7 días) de tratamiento.

La dosis se debe aumentar a 28 µg/día a partir de la semana 2 y hasta la semana 4 del primer ciclo. En todos los ciclos siguientes, la dosis debe ser de 28 µg/día durante el período de tratamiento completo de 4 semanas.

Se debe administrar al paciente una dosis terapéutica de 9 µg/día o 28 µg/día mediante la perfusión de un total de 240 ml de solución para perfusión de BLINCYTO a una de las siguientes 4 velocidades de perfusión constantes y con las duraciones de perfusión asociadas:

- 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 responsable del tratamiento, teniendo en cuenta la frecuencia de los cambios de la bolsa de perfusión. 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).

Instrucciones especiales que ayudan a una preparación rigurosa

- En el envase de BLINCYTO se proporciona solución (estabilizadora), que se utiliza para recubrir la bolsa de perfusión preparada antes de añadir BLINCYTO reconstituido. **No se debe utilizar esta solución estabilizadora para la reconstitución de BLINCYTO polvo para concentrado.**
- El volumen total de BLINCYTO reconstituido y diluido será superior al volumen que se debe administrar al paciente (240 ml). Esto es así para compensar la pérdida en la línea de perfusión intravenosa y para garantizar que el paciente recibe la dosis completa de BLINCYTO.
- Al preparar la bolsa de perfusión, extraer todo el aire de la bolsa de perfusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
- Utilizar los volúmenes específicos descritos en las instrucciones de reconstitución y dilución proporcionadas más abajo para minimizar los errores de cálculo.

Otras instrucciones

- BLINCYTO es compatible con bolsas de perfusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP), o etilvinilacetato (EVA).

- Especificaciones de la bomba: la bomba de perfusión para administrar la solución para perfusión de BLINCYTO debe ser programable, bloqueable y debe tener una alarma. No se deben utilizar bombas elastoméricas.
- 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

Se proporcionan instrucciones específicas de reconstitución y dilución para cada dosis y tiempo de perfusión. Verificar la dosis prescrita y el tiempo de perfusión de BLINCYTO e identificar el apartado adecuado de preparación de dosis de la siguiente lista. Continuar los pasos para la reconstitución de BLINCYTO y la preparación de la bolsa de perfusión.

- para 9 µg/día perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h
- para 9 µg/día perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h
- para 9 µg/día perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h
- para 9 µg/día perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h
- para 28 µg/día perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h
- para 28 µg/día perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h
- para 28 µg/día perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h
- para 28 µg/día perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h

Antes de la preparación, se debe asegurar de que tiene los siguientes suministros preparados:

Dosis	Duración de la perfusión (h)	Velocidad de perfusión (ml/h)	Número de envases de BLINCYTO
9 µg/día	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/día	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

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 una cantidad adicional del volumen normal 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.

- a) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 0,83 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- b) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 la 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 1,7 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.

7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- c) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 2,5 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.
- d) *Preparación de 9 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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. Utilizar dos viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.

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.**
5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 3,5 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,0 ml de un vial, y del segundo vial, los 1,5 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

e) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 24 horas a una velocidad de 10 ml/h*

1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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, reconstituir un vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
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.**
5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 2,6 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

f) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 48 horas a una velocidad de 5 ml/h*

1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 los viales con el resto de solución (estabilizadora).
3. Utilizar dos viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables

hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**

- **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.
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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asepticamente 5,2 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,7 ml de un vial, y del segundo vial, los 2,5 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

g) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 72 horas a una velocidad de 3,3 ml/h*

1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 asepticamente 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 los viales con el resto de solución (estabilizadora).
3. Utilizar tres viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
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.**
5. Utilizando una jeringa, transferir asepticamente 8 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,8 ml de cada uno de los dos primeros viales, y del tercer vial, los 2,4 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

- h) *Preparación de 28 µg/día de BLINCYTO perfundidos durante 96 horas a una velocidad de 2,5 ml/h*
1. Utilizar una bolsa de perfusión prellenada 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 los viales con el resto de solución (estabilizadora).
 3. Utilizar cuatro viales de BLINCYTO polvo para concentrado. Utilizando una jeringa, reconstituir cada uno de los viales de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia el lateral del vial durante la reconstitución. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma. **No agitar.**
 - **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.
 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.**
 5. Utilizando una jeringa, transferir asépticamente 10,7 ml de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión (2,8 ml de cada uno de los tres primeros viales, y del cuarto vial, los 2,3 ml restantes). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar cualquier solución reconstituida de BLINCYTO restante.
 6. En condiciones asépticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril.
 7. Extraer el aire de la bolsa de perfusión y cebar la línea de perfusión intravenosa **sólo** con la solución para perfusión preparada. **No cebarla con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 8. Conservar entre 2°C y 8°C si no se usa inmediatamente.

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

Forma de administración

Nota importante: no lave las líneas de perfusión cuando estén introducidas en el paciente, ya que podría causar la administración accidental de un bolo de BLINCYTO. BLINCYTO se debe administrar a través de un conducto exclusivo.

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:

3 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 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 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.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL Y LA SIMILITUD PRESENTADA POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.

- **Similitud**

El CHMP considera que BLINCYTO no es similar a los medicamentos huérfanos autorizados, en el sentido contemplado en el artículo 3 del Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.