

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

BLINCYTO 38,5 mikrogramov prášok na prípravu infúzneho koncentrátu a roztok na prípravu infúzneho roztoku.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 38,5 mikrogramov blinatumomabu.

Rekonštitúciou s vodou na injekciu sa získa konečná koncentrácia blinatumomabu 12,5 mikrogramov/ml.

Blinatumomab sa vytvára technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu a roztok na prípravu infúzneho roztoku.

BLINCYTO prášok (prášok na prípravu koncentrátu): Biely až sivobiely prášok.

Roztok (stabilizátor): Bezfarebný až žltkastý číry roztok s pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BLINCYTO je indikovaný ako monoterapia dospelým na liečbu relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekursorovej akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19.

BLINCYTO je indikovaný ako monoterapia dospelým na liečbu B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19 v prvej alebo druhej úplnej remisii, ktorých minimálne reziduálne ochorenie (minimal residual disease, MRD) je väčšie alebo rovnajúce sa 0,1 %.

BLINCYTO je indikovaný ako monoterapia pediatrickým pacientom vo veku 1 alebo viac rokov na liečbu B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19, ktorá je refraktérna alebo relapsujúca po absolvovaní aspoň dvoch predchádzajúcich liečob alebo relapsujúca po absolvovaní predchádzajúcej alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod vedením a dohľadom lekárov so skúsenosťami v liečbe hematologických malignít.

Liečbu relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekurzorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia sa odporúča začať hospitalizáciou najmenej počas prvých 9 dní prvého cyklu a prvých 2 dní druhého cyklu.

Liečbu B-prekurzorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym MRD sa odporúča začať hospitalizáciou najmenej počas prvých 3 dní prvého cyklu a prvých 2 dní následných cyklov.

U pacientov s klinicky relevantnou patológiou centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4), alebo u tých, ktorí ju majú v anamnéze, sa odporúča hospitalizácia najmenej počas prvých 14 dní prvého cyklu. V druhom cykle sa hospitalizácia odporúča najmenej počas 2 dní a klinický posudok sa má zakladať na znášanlivosti BLINCYTA v prvom cykle. Potrebná je zvýšená opatrnosť, pretože sa zaznamenali prípady neskorého výskytu prvých neurologických udalostí.

Pri všetkých ďalších cykloch a obnovení liečby (napr. ak je liečba prerušená na 4 hodiny alebo viac) sa odporúča dohľad zdravotníckeho pracovníka alebo hospitalizácia.

Infúzne vaky s BLINCYTOM majú byť pripravené na infúziu trvajúcu 24 hodín, 48 hodín, 72 hodín alebo 96 hodín. Pozri spôsob podávania.

Dávkovanie

Relapsujúca alebo refraktérna B-prekurzorová ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia

Pacienti môžu absolvovať 2 liečebné cykly. Jeden liečebný cyklus predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej infúzie. Každý liečebný cyklus je oddelený 14-dňovým (2-týždňovým) intervalom bez liečby.

Pacienti, ktorí po 2 liečebných cykloch dosiahnu úplnú remisiu (CR/CRh*), môžu na základe individuálneho posúdenia prínosu a rizika liečby absolvovať až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM.

Odporúčaná denná dávka závisí od hmotnosti pacienta. Pacienti s hmotnosťou väčšou alebo rovnajúcou sa 45 kg dostanú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg sa dávka vypočíta z plochy povrchu ich tela (body surface area, BSA).

Hmotnosť pacienta	1. cyklus			Ďalšie cykly	
	1. – 7. deň	8. – 28. deň	29. – 42. deň	1. – 28. deň	29. – 42. deň
45 kg alebo väčšia (<i>fixná dávka</i>)	9 µg/deň ako kontinuálna infúzia	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby
Menšia ako 45 kg (<i>dávka podľa BSA</i>)	5 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (<i>neprekročte 9 µg/deň</i>)	15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (<i>neprekročte 28 µg/deň</i>)		15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (<i>neprekročte 28 µg/deň</i>)	

Premedikácia a ďalšie odporúčania na medikáciu

Dospelým pacientom sa má dexametazón 20 mg intravenózne podať 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

Pediatrickým pacientom sa má dexametazón 10 mg/m² (neprekračujte 20 mg) podať orálne alebo intravenózne 6 až 12 hodín pred začatím liečby BLINCYTOM (1. cyklus, 1. deň). Následne do 30 minút pred začatím liečby BLINCYTOM (1. cyklus, 1. deň) sa má podať dexametazón 5 mg/m² orálne alebo intravenózne.

Na zníženie pyrexie počas prvých 48 hodín každého liečebného cyklu sa odporúča použitie antipyretík (napr. paracetamolu).

Pred začatím liečby BLINCYTOM a počas nej sa odporúča profylaxia intratekálnou chemoterapiou, aby sa zabránilo relapsu ALL v centrálnom nervovom systéme.

Prípravná liečba pre pacientov s vysokou nádorovou záťažou

Pacientov s $\geq 50\%$ leukemických blastov v kostnej dreni alebo s počtom leukemických blastov v periférnej krvi $> 15\,000$ /mikroliter liečte dexametazónom (neprekročte 24 mg/deň).

B-prekurzorová ALL s pozitívnym MRD

Pri zvažovaní použitia lieku BLINCYTO na liečbu B-prekurzorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym MRD je potrebné potvrdiť kvantifikovateľné MRD v rámci validovanej analýzy s minimálnou citlivosťou 10^{-4} (pozri časť 5.1). Klinické testovanie MRD musí bez ohľadu na výber techniky vykonať kvalifikované laboratórium oboznámené s danou technikou, a to podľa osvedčených technických smerníc.

Pacienti môžu dostať 1 cyklus indukčnej liečby a po ňom až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM. Jeden cyklus indukčnej alebo konsolidačnej liečby BLINCYTOM predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej intravenózne infúzie, po ktorom nasleduje 14-dňový (2-týždňový) interval bez liečby (spolu 42 dní). U väčšiny pacientov, ktorí odpovedali na blinatumomab, sa táto odpoveď dosiahla po 1 cykle (pozri časť 5.1). Preto u pacientov, ktorí po 1 liečebnom cykle nevykazujú hematologické a/ani klinické zlepšenie, musí potenciálne prínosy a riziká spojené s kontinuálnou liečbou vyhodnotiť ošetrojúci lekár.

Odporúčaná dávka (pre pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg):

Liečebné cykly	
1 indukčný cyklus	
1. – 28. deň	29. – 42. deň
28 µg/deň	14-dňový interval bez liečby
2 – 4 konsolidačné cykly	
1. – 28. deň	29. – 42. deň
28 µg/deň	14-dňový interval bez liečby

Premedikácia a ďalšie odporúčania na medikáciu

Prednizón 100 mg intravenózne alebo ekvivalentné liečivo (napr. dexametazón 16 mg) sa má podať 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

Na zníženie pyrexie počas prvých 48 hodín každého liečebného cyklu sa odporúča použitie antipyretík (napr. paracetamolu).

Pred začatím liečby BLINCYTOM a počas nej sa odporúča profylaxia intratekálnou chemoterapiou, aby sa zabránilo relapsu ALL v centrálnom nervovom systéme.

Úpravy dávky

U pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a u pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD, ktorí dostávajú BLINCYTO, je potrebné o dočasnom prerušení, prípadne trvalom ukončení liečby BLINCYTOM uvažovať v prípade nasledujúcich závažných (3. stupeň) alebo život ohrozujúcich (4. stupeň) toxicít (pozri časť 4.4): syndróm uvoľňovania cytokínov, syndróm z rozpadu nádoru, neurologická toxicita, zvýšená hladina pečeňových enzýmov a akékoľvek iné klinicky relevantné toxicity.

Ak prerušenie liečby po nežiaducej udalosti netrvá dlhšie ako 7 dní, pokračujte v rovnakom cykle podávania infúzií spolu 28 dní vrátane dní pred prerušením a po prerušení v danom cykle. Ak je prerušenie v dôsledku nežiaducej udalosti dlhšie ako 7 dní, začnite nový cyklus. Ak ústup príznakov toxicity trvá dlhšie ako 14 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, pokiaľ v tabuľke nižšie nie je uvedené inak.

Toxicita	Stupeň*	Postup pre pacientov s hmotnosťou väčšou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg	Postup pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg
Syndróm uvoľňovania cytokínov, syndróm z rozpadu nádoru	3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do ústupu príznakov, potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do ústupu príznakov, potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň.
	4. stupeň	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.
Neurologická toxicita	Kŕče	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, ak sa kŕče vyskytnú viac ako jedenkrát.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, ak sa kŕče vyskytnú viac ako jedenkrát.
	3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna) a najmenej na 3 dni; potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň. Pri obnovení liečby premedikujte 24 mg dávkou dexametazónu. Potom dexametazón počas 4 dní postupne znižujte. Ak sa toxicita vyskytla pri dávke 9 µg/deň alebo ak úprava toxicity trvá dlhšie ako 7 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna) a najmenej na 3 dni; potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita vyskytla pri dávke 5 µg/m ² /deň alebo ak úprava toxicity trvá dlhšie ako 7 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.
	4. stupeň	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.

Toxicita	Stupeň*	Postup pre pacientov s hmotnosťou väčšou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg	Postup pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	3. stupeň	Ak je klinicky relevantná, prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň.	Ak je klinicky relevantná, prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň.
	4. stupeň	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.
Iné klinicky relevantné (podľa posúdenia ošetrojúceho lekára) nežiaduce reakcie	3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň.
	4. stupeň	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.

* Na základe Všeobecne používaných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) NCI, verzia 4.0. Stupeň 3 je závažný a stupeň 4 je život ohrozujúci.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky, pozri časť 5.1. Skúsenosti s BLINCYTOM u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických analýz úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou dysfunkciou (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek neskúmali.

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických analýz sa neočakáva vplyv východiskovej funkcie pečene na expozíciu blinatumomabu a úprava začiatkovej dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neskúmala.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA u detí mladších ako 1 rok neboli doteraz stanovené. Pre deti mladšie ako 7 mesiacov nie sú k dispozícii údaje. Údaje o deťoch, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú uvedené v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

Dôležitá poznámka: Nepreplachujte infúziu súpravu s BLINCYTOM ani intravenózne katéter, obzvlášť pri výmene infúzijských vakov. Preplachovanie pri výmene vakov alebo po ukončení infúzie môže mať za následok prílišnú dávku a z toho plynúce komplikácie. Pri podávaní cez viaclúmenový venózne katéter sa má BLINCYTO infúziou podávať cez určený lúmen.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom a na jeho prípravu pred podaním, pozri časť 6.6.

BLINCYTO infúzijský roztok sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie konštantnou rýchlosťou pomocou infúzijskej pumpy počas až 96 hodín.

BLINCYTO infúzijský roztok sa musí podať cez intravenózne hadičku, ktorá obsahuje in-line, sterilný, nepyrogénný filter s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra.

Začiatkový objem (270 ml) je vyšší než objem podaný pacientovi (240 ml) z dôvodu napustenia intravenózne hadičiek a zaistenia, že pacient dostane plnú dávku BLINCYTA.

Roztok BLINCYTA podajte infúziou podľa pokynov na lekárskom štítku na pripravenom vaku jednou z nasledovných konštantných rýchlostí infúzie:

- Rýchlosť infúzie 10 ml/h v trvaní 24 hodín
- Rýchlosť infúzie 5 ml/h v trvaní 48 hodín
- Rýchlosť infúzie 3,3 ml/h v trvaní 72 hodín
- Rýchlosť infúzie 2,5 ml/h v trvaní 96 hodín

Trvanie infúzie má zvoliť ošetrojúci lekár a vziať pritom do úvahy frekvenciu výmeny infúzijských vakov. Cieľová podaná terapeutická dávka BLINCYTA sa nemení.

Výmena infúzijskeho vaku

Z dôvodov sterility musí zdravotnícky pracovník vymieňať infúzijský vak najmenej každých 96 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neurologické udalosti

Pozorovali sa neurologické udalosti vrátane udalostí s fatálnym následkom. Medzi neurologické udalosti 3. stupňa (CTCAE verzia 4.0) alebo vyššieho (závažné alebo život ohrozujúce) po začatí podávania blinatumomabu patrili encefalopatia, záchvaty, poruchy reči, poruchy vedomia, zmätenosť a dezorientácia a poruchy koordinácie a rovnováhy. Medián času do výskytu prvej udalosti u pacientov, u ktorých sa vyskytla neurologická udalosť, bol v priebehu prvých dvoch týždňov liečby a väčšina udalostí po prerušení liečby vymizla a zriedka viedla k ukončeniu liečby BLINCYTOM.

Starší pacienti môžu byť väčšmi náchylní na závažné neurologické udalosti, ako sú kognitívne poruchy, encefalopatia a zmätenosť.

Pacienti s neurologickými prejavmi a príznakmi v anamnéze (ako sú závrat, hypoestézia, hyporeflexia, tremor, dysestézia, parestézia, poruchy pamäti) vykazovali vyšší výskyt

neurologických udalostí (ako sú tremor, závraty, stavy zmätenosti, encefalopatia a ataxia). Medián času do výskytu prvej neurologickej udalosti bol u týchto pacientov v priebehu prvého cyklu liečby.

U pacientov s klinicky relevantnou patológiou centrálného nervového systému (CNS) (napr. epilepsia, záchvat, paréza, afázia, mozgová príhoda, závažné poškodenia mozgu, demencia, Parkinsonova choroba, cerebrálne ochorenie, organický mozgový syndróm, psychóza) alebo u tých, ktorí majú túto patológiu v anamnéze, sú obmedzené skúsenosti, pretože z klinických skúšaní boli vylúčení. V tejto populácii je možnosť vyššieho rizika neurologických udalostí. Potenciálne prínosy liečby sa majú dôkladne zvážiť oproti riziku neurologických udalostí a pri podávaní BLINCYTA týmto pacientom treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

S použitím blinatumomabu u pacientov s doloženou aktívnou ALL v CNS alebo cerebrospinálnej tekutine (cerebrospinal fluid, CSF) sú obmedzené skúsenosti. V klinických štúdiách však boli pacienti liečení blinatumomabom po odstránení blastov z CSF liečbou cieleňou na CNS (ako je intratekálna chemoterapia). Keď sa teda CSF vyčistí, liečbu BLINCYTOM možno začať.

Odporúča sa, aby sa u týchto pacientov pred začatím liečby BLINCYTOM vykonalo neurologické vyšetrenie a aby boli títo pacienti klinicky sledovaní na prejavy a príznaky neurologických udalostí (napr. test písania). Manažment týchto prejavov a príznakov do ich vymiznutia môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo trvalé ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2). V prípade záchvatu sa odporúča sekundárna profylaxia vhodnými antikonvulzívami (napr. levetiracetamom).

Infekcie

U pacientov dostávajúcich blinatumomab sa pozorovali ťažké infekcie vrátane sepsy, pneumónie, bakteriémie, oportúnnych infekcií a infekcie v mieste katétra, z ktorých niektoré boli život ohrozujúce alebo fatálne. U dospelých pacientov s výkonnostným stavom 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sa vyskytlo na začiatku liečby viac závažných infekcií v porovnaní s pacientmi s výkonnostným stavom ECOG < 2. U pacientov s aktívnou nekontrolovanou infekciou sú s liečbou BLINCYTOM obmedzené skúsenosti.

Pacientov dostávajúcich BLINCYTO treba klinicky sledovať na prejavy a príznaky infekcie a vhodne liečiť. Manažment infekcií môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Syndróm uvoľňovania cytokínov a reakcie na infúziu

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO bol hlásený syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome, CRS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny (stupeň ≥ 4) (pozri časť 4.8).

Medzi závažné nežiaduce udalosti, ktoré môžu byť prejavmi a príznakmi CRS, patrili horúčka, asténia, bolesť hlavy, hypotenzia, zvýšený celkový bilirubín a nauzea; tieto udalosti menej často viedli k ukončeniu liečby BLINCYTOM. Medián času do výskytu príhody CRS bol 2 dni. Pacientov treba pozorne sledovať na prejavy a príznaky týchto udalostí.

S CRS často súvisela diseminovaná intravaskulárna koagulácia (disseminated intravascular coagulation, DIC) a syndróm kapilárneho presakovania (capillary leak syndrome, CLS, napr. hypotenzia, hypoalbuminémia, edém a hemokoncentrácia) (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyskytne syndróm kapilárneho presakovania, treba okamžite liečiť.

V kontexte CRS bola menej často hlásená hemofagocytová histiocytóza/syndróm aktivácie makrofágov (haemophagocytic histiocytosis/macrophage activation syndrome, MAS).

Reakcie na infúziu môžu byť klinicky nerozoznatelné od prejavov CRS (pozri časť 4.8). Reakcie na infúziu boli zvyčajne rýchle, pričom sa vyskytli do 48 hodín po začatí infúzie. U niektorých pacientov sa však zaznamenal nástup reakcií na infúziu oneskorene alebo v neskorších cykloch. Pacientov treba na reakcie na infúziu dôkladne sledovať, predovšetkým počas iniciácie prvého

a druhého liečebného cyklu, a vhodne liečiť. Na zníženie pyrexie počas prvých 48 hodín každého cyklu sa odporúča použitie antipyretík (napr. paracetamolu). Na zmiernenie rizika CRS je dôležité, aby sa BLINCYTO začal podávať (1. cyklus, 1. – 7. deň) v odporúčanej začiatkovej dávke uvedenej v časti 4.2.

Manažment týchto príhod môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO sa pozoroval syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny (stupeň ≥ 4).

Na prevenciu a liečbu TLS počas terapie BLINCYTOM sa majú použiť vhodné profylaktické opatrenia vrátane agresívnej hydratácie a antihyperurikemickej terapie (ako je alopurinol alebo rasburikáza), predovšetkým u pacientov s vyššou leukocytózou alebo vysokým nádorovým zaťažením. Počas prvých 48 hodín po prvej infúzii treba pacientov dôkladne sledovať na prejavy a príznaky TLS vrátane funkcie obličiek a rovnováhy tekutín v tele. V klinických štúdiách pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek vykazovali zvýšený výskyt TLS v porovnaní s pacientmi s miernym poškodením funkcie obličiek alebo normálnou funkciou obličiek. Manažment týchto udalostí môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Neutropénia a febrilná neutropénia

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO sa pozorovala neutropénia a febrilná neutropénia vrátane život ohrozujúcich prípadov. Laboratórne parametre (vrátane, ale nie výlučne počtu bielych krviniek a absolútneho počtu neutrofilov) sa majú počas infúzie BLINCYTA pravidelne sledovať, predovšetkým počas prvých 9 dní prvého cyklu, a vhodne liečiť.

Zvýšená hladina pečeňových enzýmov

Liečba BLINCYTOM sa spájala s prechodným zvýšením hladiny pečeňových enzýmov. Väčšina týchto udalostí sa pozorovala v priebehu prvého týždňa od začatia liečby a nevyžadovala prerušenie ani ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom a počas liečby BLINCYTOM, predovšetkým počas prvých 48 hodín prvých 2 cyklov, treba sledovať hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a celkový bilirubín v krvi. Manažment týchto udalostí môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Pankreatitída

U pacientov liečených BLINCYTOM bola v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh hlásená život ohrozujúca alebo fatálna pankreatitída. Liečba steroidmi vo vysokých dávkach možno v niektorých prípadoch prispela k pankreatitíde.

Pacientov treba dôkladne sledovať na prejavy a príznaky pankreatitídy. Vyšetrenie pacienta môže zahŕňať fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie hladín sérovej amylázy a sérovej lipázy a zobrazovacie vyšetrenie brušnej dutiny, ako je ultrazvuk a iné vhodné diagnostické postupy. Manažment pankreatitídy môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Leukoencefalopatia vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO, predovšetkým u pacientov s predchádzajúcou liečbou kraniálnym ožarovaním a chemoterapiou na liečbu leukémie (vrátane systémového

vysokodávkového metotrexátu alebo intratekálne podaného cytarabínu), sa pozorovali zmeny v kranialnej magnetickej rezonancii (MRI) svedčiace o leukoencefalopatii. Klinický význam týchto zmien v zobrazení nie je známy.

Vzhľadom na možnosť progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) sa pacienti majú sledovať na jej prejavy a príznaky. Pri podozrení na tieto udalosti zvážte konzultáciu s neurológom, MRI mozgu a vyšetrenie cerebrospinálnej tekutiny (CSF), pozri časť 4.8.

Imunizácie

Bezpečnosť imunizácie vakcínami so živým vírusom počas terapie BLINCYTOM alebo po nej sa neskúmala. Očkovanie vakcínami so živým vírusom sa neodporúča najmenej 2 týždne pred začatím liečby BLINCYTOM, počas tejto liečby a do úpravy počtu B-lymfocytov na normálne rozsahy po poslednom liečebnom cykle.

Vzhľadom na možnú depléciu B-lymfocytov u novorodencov po expozícii blinatumomabu počas gravidity sa novorodenci majú sledovať na depléciu B-lymfocytov a očkovanie vakcínami so živým vírusom treba odložiť, kým sa počet B-lymfocytov dočíta a neupraví (pozri časť 4.6).

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby BLINCYTOM a najmenej 48 hodín po nej (pozri časť 4.6).

Chyby v liečbe

Pri liečbe BLINCYTOM sa pozorovali chyby v liečbe. Je veľmi dôležité, aby sa na minimalizovanie chýb v liečbe (vrátane poddávkovania a predávkovania) dôsledne dodržiavali pokyny na prípravu (vrátane rekonštitúcie a riedenia) a podávanie (pozri časť 4.2).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka počas 24-hodinovej infúzie, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie. Výsledky z testu *in vitro* s ľudskými hepatocytmi svedčia o tom, že blinatumomab neovplyvnil aktivity enzýmov CYP450.

Začiatok liečby BLINCYTOM spôsobuje prechodné uvoľňovanie cytokínov počas prvých dní liečby, čo môže potlačiť enzýmy CYP450. Pacientov dostávajúcich lieky, ktoré sú substráty pre CYP450 a transportéry s úzkym terapeutickým indexom, treba počas tohto obdobia sledovať z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov (napr. warfarín) alebo koncentrácií liečiva (napr. cyklosporín). Dávka súbežne užívaného lieku sa má podľa potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

S blinatumomabom sa neuskutočnili štúdie reprodukčnej toxicity. V embryonálno-fetálnej vývojovej štúdiu toxicity vykonanej na myšiach náhradná myšia molekula prenikla cez placentu a nevyvolala embryotoxicitu ani teratogenitu (pozri časť 5.3). Pri gravidných myšiach sa pozorovali predpokladané deplécie B- a T-lymfocytov, ale pri plodoch sa hematologické účinky nehodnotili.

Nie sú k dispozícii údaje o použití blinatumomabu u gravidných žien.

Blinatumomab sa počas gravidity nemá užívať, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby blinatumomabom a najmenej 48 hodín po nej používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

V prípade expozície počas gravidity možno vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku očakávať depléciu B-lymfocytov u novorodencov. V dôsledku toho treba novorodencov sledovať na depléciu B-lymfocytov a očkovanie vakcínami obsahujúcimi živý vírus sa má odložiť, kým sa počet B-lymfocytov dojdeť a neupraví (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa blinatumomab alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Vzhľadom na jeho farmakologické vlastnosti nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. V dôsledku toho je v rámci bezpečnostného opatrenia dojčenie počas liečby blinatumomabom a najmenej 48 hodín po nej kontraindikované.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov blinatumomabu na fertilitu. V 13-týždenných štúdiách toxicity s náhradnou myšou molekulou neboli žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány myších samčiek alebo samičiek (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Blinatumomab má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže sa vyskytnúť zmätenosť a dezorientácia, poruchy koordinácie a rovnováhy, riziko záchvatov a poruchy vedomia (pozri časť 4.4). Kým sa podáva blinatumomab, vzhľadom na možnosť neurologických udalostí pacienti užívajúci blinatumomab nemajú viesť vozidlá, zamestnávať sa v rizikových povolaniach alebo vykonávať nebezpečné činnosti, ako je vedenie alebo obsluhovanie ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov. Pacientov treba upozorniť, že sa u nich môžu vyskytnúť neurologické udalosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sa zistili v klinických štúdiách pacientmi s B-prekurzorovou ALL (n = 843).

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby blinatumomabom, patria: infekcie (24,8 %), neurologické udalosti (13,8 %), neutropénia/febrilná neutropénia (10,1 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (3,3 %) a syndróm z rozpadu nádoru (0,7 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli: pyrexia (69,2 %), reakcie súvisiace s infúziou (43,4 %), infekcie – patogén nešpecifikovaný (42,1 %), bolesť hlavy (32,9 %), anémia (22,8 %), trombocytopenia (20,9 %), febrilná neutropénia (20,2 %), edém (20,0 %), neutropénia (19,7 %), vyrážka (16,7 %), zvýšená hladina pečeňových enzýmov (16,1 %), bakteriálne infekčné ochorenia (15,4 %), tremor (15,2 %), kašeľ (15,1 %), leukopénia (13,4 %), bolesť chrbta (13,3 %), triaška (13,0 %), hypotenzia (12,8 %), vírusové infekčné ochorenia (12,7 %), znížená hladina imunoglobulínov (12,5 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (11,6 %), tachykardia (11,3 %), insomnia (10,7 %), plesňové infekčné ochorenia (10,6 %) a bolesť končatín (10,2 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií boli stanovené na základe približnej miery výskytu hlásenej pri každej nežiaducej reakcii v rámci klinických štúdií s pacientmi s B-prekurzorovou ALL (n = 843). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Infekcie a nákazy	Bakteriálne infekcie ^{a, b} Fungálne infekcie ^{a, b} Vírusové infekcie ^{a, b} Infekcie – patogén nešpecifikovaný ^{a, b}	Sepsa Pneumónia	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia Anémia ¹ Neutropénia ² Trombocytopénia ³ Leukopénia ⁴	Leukocytóza ⁵ Lymfopénia ⁶	Lymfadenopatia Hemofagocytová histiocytóza
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľňovania cytokínov ^a	Hypersenzitivita	Cytokínová „búrka“
Poruchy metabolizmu a výživy		Syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy ^a	Insomnia	Stavy zmätenosti Dezorientácia	
Poruchy nervového systému ^a	Bolesť hlavy Tremor	Encefalopatia Afázia Parestézia Záchvat Kognitívne poruchy Poruchy pamäti Závrat Somnolencia Hypestézia Porucha kraniálnych nervov ^b Ataxia	Porucha reči
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia ⁷		
Poruchy ciev	Hypotenzia ⁸	Hypertenzia ⁹ Sčervenanie	Syndróm kapilárneho presakovania
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Dyspnoe Produktívny kašeľ Respiračné zlyhanie Sipot	Dyspnoe pri námahe Akútne respiračné zlyhanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť Hnačka Zvracanie Zápcha Bolesť v oblasti brucha		Pankreatitída ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubinémia ^{a, 10}	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ¹¹		

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Bolesť končatiny	Bolesť kostí	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka ¹² Triaška Edém ¹³	Bolesť na hrudi ¹⁴ Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov ^{a, 15} Znížená hladina imunoglobulínov ¹⁶	Zvýšená hmotnosť Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ¹⁷		

^a Ďalšie informácie sú uvedené v „Opise vybraných nežiaducich reakcií“.

^b Skupinové termíny MedDRA vysokej úrovne (MedDRA, verzia 18.1).

Termíny udalostí, ktoré predstavujú rovnaký medicínsky pojem alebo stav, boli v tejto tabuľke zoskupené a uvedené ako jedna nežiaduca reakcia. Termíny, ktoré prispievajú k príslušnej nežiaducej reakcii, sú uvedené nižšie:

¹ Anémia zahŕňa anémiu a znížený hemoglobín.

² Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.

³ Trombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek a trombocytopéniu.

⁴ Leukopénia zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.

⁵ Leukocytóza zahŕňa leukocytózu a zvýšený počet bielych krviniek.

⁶ Lymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfopéniu.

⁷ Tachykardia zahŕňa sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu a tachykardiu.

⁸ Hypotenzia zahŕňa znížený krvný tlak a hypotenziu.

⁹ Hypertenzia zahŕňa zvýšený krvný tlak a hypertenziu.

¹⁰ Hyperbilirubinémia zahŕňa zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi a hyperbilirubinémiu.

¹¹ Vyrážka zahŕňa erytém, vyrážku, erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku a pruritickú vyrážku.

¹² Pyrexia zahŕňa zvýšenú telesnú teplotu a pyrexiu.

¹³ Edém zahŕňa edém tváre, generalizovaný edém, edém a periférny edém.

¹⁴ Bolesť na hrudi zahŕňa pocit ťažoby na hrudi, bolesť na hrudi, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi a nekardiálnu bolesť na hrudi.

¹⁵ Zvýšená hladina pečeňových enzýmov zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov a zvýšenú hladinu transamináz.

¹⁶ Znížená hladina imunoglobulínov zahŕňa zníženú hladinu imunoglobulínu G v krvi, znížené hladiny globulínov, hypogamaglobulinémiu, hypoglobulinémiu a znížené hladiny imunoglobulínov.

¹⁷ Reakcie súvisiace s infúziou sú zloženým termínom, ktorý zahŕňa pojem reakcia súvisiaca s infúziou a nasledujúce udalosti, ktoré sa vyskytujú počas prvých 48 hodín infúzie, a udalosť trvajúcu ≤2 dní: horúčku, syndróm uvoľňovania cytokínov, hypotenziu, myalgiiu, akútne poškodenie obličiek, hypertenziu, vyrážku, tachypneu, opuch tváre, edém tváre a erytematóznu vyrážku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neurologické udalosti

U pacientov liečených BLINCYTOM v randomizovanej klinickej štúdií fázy III (N = 267) a v klinickej štúdií fázy II s jednou skupinou (N = 189), sa u 66,0 % pacientov vyskytla jedna alebo viac neurologických nežiaducich reakcií (vrátane psychických porúch), pričom sa týkali najmä centrálného nervového systému. Závažné neurologické nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 sa pozorovali u 11,6 % a 12,1 % pacientov, v danom poradí, pričom najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli encefalopatia, tremor, afázia a stav zmätenosti. Väčšina neurologických udalostí (80,5 %) bola klinicky reverzibilná a odznela po prerušení liečby BLINCYTOM. Medián

času do prvej udalosti bol v priebehu prvých dvoch týždňov liečby. Jeden prípad fatálnej encefalopatie bol hlásený v skoršej klinickej štúdií fázy II s jednou skupinou.

Neurologické udalosti boli nahlásené u 71,5 % dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD (N = 137), z čoho 22,6 % sa považovalo za závažné. Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 16,1 % a 2,2 % dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD.

Klinický manažment neurologických udalostí, pozri časť 4.4.

Infekcie

U pacientov liečených BLINCYTOM boli hlásené život ohrozujúce alebo fatálne (stupeň ≥ 4) vírusové, bakteriálne a fungálne infekcie. Okrem toho sa v klinickej štúdií fázy II pozorovali reaktivácie vírusovej infekcie (napr. Polyoma (BK) vírus) u dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia. U pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia s výkonnostným stavom podľa ECOG 2 na začiatku liečby sa zaznamenal vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s pacientmi s výkonnostným stavom podľa ECOG < 2 . Klinický manažment infekcií, pozri časť 4.4.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

U pacientov liečených BLINCYTOM v randomizovanej klinickej štúdií fázy III (N = 267) a v klinickej štúdií fázy II s jednou skupinou (N = 189) boli závažné reakcie CRS hlásené u 2,4 % pacientov s mediánom času do výskytu 2 dni.

Syndróm uvoľňovania cytokínov bol nahlásený u 2,9 % dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD (N = 137). Udalosti stupňa 3 a závažné udalosti boli nahlásené u 1,5 % dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD; nahlásené neboli žiadne udalosti stupňa ≥ 4 .

Syndróm kapilárneho presakovania bol spozorovaný u 1 pacienta v rámci klinickej štúdie fázy II s dospelými pacientmi s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL a u 1 pacienta v rámci klinickej štúdie fázy 2 s dospelými pacientmi s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD.

Klinický manažment CRS, pozri časť 4.4.

Zvýšená hladina pečeňových enzýmov

U pacientov liečených BLINCYTOM v randomizovanej klinickej štúdií fázy III (N = 267) a v klinickej štúdií fázy II s jednou skupinou (N = 189) bola u 22,4 % pacientov hlásená zvýšená hladina pečeňových enzýmov a súvisiace prejavy/príznaky. Závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 (ako je zvýšená ALT, zvýšená AST a zvýšený bilirubín v krvi) sa zaznamenali u 1,5 % a 13,6 % pacientov, v danom poradí. Medián času do výskytu prvej udalosti bol 4 dni od iniciácie liečby BLINCYTOM.

Udalosti súvisiace so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov boli nahlásené u 12,4 % dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD (N = 137). Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 8,0 % a 4,4 % dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD.

Trvanie hepatálnych nežiaducich reakcií bolo celkovo krátke a tieto reakcie rýchlo odozneli, často pri pokračujúcej nepretržitej liečbe BLINCYTOM.

Klinický manažment zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov, pozri časť 4.4.

Pankreatitída

U pacientov liečených BLINCYTOM bola v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh hlásená život ohrozujúca alebo fatálna pankreatitída. Medián času do výskytu bol 7,5 dňa. Klinický manažment pankreatitídy, pozri časť 4.4.

Leukoencefalopatia vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie

Hlásená bola leukoencefalopatia. U pacientov s nálezmi MRI/CT mozgu zodpovedajúcimi leukoencefalopatii sa zároveň vyskytli závažné nežiaduce udalosti vrátane stavu zmätenosti, tremoru, kognitívnych porúch, encefalopatie a kŕčov. Hoci možnosť rozvoja progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) existuje, v klinických štúdiách nebol hlásený žiadny potvrdený prípad PML.

Pediatrická populácia

Liek BLINCYTO bol hodnotený u pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL v štúdií fázy I/II zameranej na zvyšovanie/hodnotenie dávky, v ktorej 70 pediatrických pacientov vo veku 7 mesiacov až 17 rokov bolo liečených odporúčanou dávkovacou schémou.

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi udalosťami boli pyrexia (11,4 %), febrilná neutropénia (11,4 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (5,7 %), sepsa (4,3 %), infekcia súvisiaca s pomôckou (4,3 %), predávkovanie (4,3 %), kŕče (2,9 %), respiračné zlyhanie (2,9 %), hypoxia (2,9 %), pneumónia (2,9 %) a zlyhanie viacerých orgánov (2,9 %).

Nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov liečených BLINCYTOM boli typovo podobné nežiaducim reakciám dospelých pacientov. Nežiaduce reakcie, ktoré boli v porovnaní s dospelou populáciou častejšie pozorované ($\geq 10\%$ rozdiel) u pediatrickej populácie boli anémia, trombocytopénia, leukopénia, pyrexia, reakcie súvisiace s infúziou, nárast hmotnosti a hypertenzia.

Typ a frekvencia nežiaducich udalostí boli podobné v rôznych pediatrických podskupinách (pohlavie, vek, geografická oblasť).

V dávke vyššej ako odporúčaná dávka sa vyskytol prípad fatálneho zlyhania srdca v kontexte život ohrozujúceho syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS) a syndrómu z rozpadu nádoru (TLS), pozri časť 4.4.

Iné osobitné populácie

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené skúsenosti s BLINCYTOM. Celkovo bola bezpečnosť podobná medzi staršími pacientmi (vo veku ≥ 65 rokov) a pacientmi vo veku menej ako 65 rokov liečených BLINCYTOM. Starší pacienti však môžu byť väčšmi náchylní na závažné neurologické udalosti, ako sú kognitívne poruchy, encefalopatia a zmätenosť.

V porovnaní s mladšími pacientmi môže u starších pacientov s ALL s pozitívnym MRD liečených liekom BLINCYTO hroziť zvýšené riziko vzniku hypogamaglobulinémie. Počas liečby s BLINCYTOM sa u starších pacientov odporúča monitorovať hladiny imunoglobulínov.

U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek sa bezpečnosť BLINCYTA neskúmala.

Imunogenicita

V klinických štúdiách s dospelými pacientmi s ALL liečenými BLINCYTOM malo menej ako 3 % pacientov pozitívny test na protilátky proti blinatumomabu. Šesť z týchto pacientov malo protilátky proti blinatumomabu s neutralizačnou aktivitou *in vitro*. V klinických štúdiách

pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL liečených blinatumomabom sa nezistili žiadne protilátky proti blinatumomabu.

Ak je podozrenie na tvorbu protilátok proti blinatumomabu s klinicky významným účinkom, obráťte sa na držiteľa rozhodnutia o registrácii ohľadne vyšetrenia protilátok. Kontaktné údaje sú uvedené v časti 6 písomnej informácie pre používateľa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa prípady predávkovania vrátane jedného pacienta, ktorý dostal 133-násobok odporúčanej terapeutickú dávku BLINCYTA podanej za krátke obdobie. Predávkovania mali za následok nežiaduce reakcie, ktoré boli zhodné s reakciami pozorovanými pri odporúčanej terapeutickú dávke, a zahŕňali horúčku, tremor a bolesť hlavy. V prípade predávkovania treba infúziu dočasne prerušiť a pacienti sa majú sledovať. O obnovení liečby BLINCYTOM v správnej terapeutickú dávke sa má uvažovať po ústupe všetkých toxicít a najskôr 12 hodín po prerušení infúzie (pozri časť 4.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká – iné cytostatiká, ATC kód: L01XC19.

Mechanizmus účinku

Blinatumomab je bispecifický T-lymfocyty angažujúci protilátkový konštrukt vo formáte BiTE (z anglického bispecific T-cell engager antibody construct), ktorý sa špecificky viaže na CD19 s expresiou na povrchu buniek z B línie a na CD3 s expresiou na povrchu T-lymfocytov. Aktivuje endogénne T-lymfocyty spojením CD3 s antigénovým receptorom T-lymfocytov (TCR) v komplexe s CD19 na benígnych a malígnych B-lymfocytoch. Protinádorový účinok imunoterapie blinatumomabom nezávisí od T-lymfocytov nesúcich špecifický TCR alebo od peptidových antigénov prezentovaných nádorovými bunkami, ale je polyklonálnej povahy a nezávislý od molekúl ľudského leukocytového antigénu (HLA) na cieľových bunkách. Blinatumomab sprostredkúva tvorbu cytolytickej synapsy medzi T-lymfocytom a nádorovou bunkou, pričom uvoľňuje proteolytické enzýmy, aby usmrtil tak proliferujúce, ako aj pokojové cieľové bunky. Blinatumomab sa spája s prechodnou zvýšenou reguláciou molekúl bunkovej adhézie, produkciou cytolytických proteínov, uvoľňovaním zápalových cytokínov a proliferáciou T-lymfocytov a vedie k eliminácii buniek CD19+.

Farmakodynamické účinky

U skúmaných pacientov sa pozorovali konzistentné farmakodynamické odpovede v imunite. Počas kontinuálnej intravenózne infúzie počas 4 týždňoch bola farmakodynamická odpoveď charakteristická aktiváciou a iniciálnou redistribúciou T-lymfocytov, rýchlou depléciou periférnych B-lymfocytov a prechodným zvýšením hladiny cytokínov.

Redistribúcia periférnych T-lymfocytov (t. j. adhézia T-lymfocytov k endotelu krvných ciev a/alebo transmigrácia do tkaniva) nastala po začatí infúzie blinatumomabu alebo zvýšení dávky. Počet T-lymfocytov sprvu v priebehu 1 až 2 dní klesol a potom sa vrátil na východiskové hodnoty do 7 až 14 dní u väčšiny pacientov. U niekoľkých pacientov sa pozoroval nárast počtu T-lymfocytov nad východiskové hodnoty (expanzia T-lymfocytov).

Počet periférnych B-lymfocytov rýchlo klesol na nezistiteľnú úroveň počas liečby v dávkach $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ alebo $\geq 9 \mu\text{g}/\text{deň}$ u väčšiny pacientov. Počas 2-týždňového obdobia bez liečby medzi liečebnými cyklami sa nepozorovala normalizácia počtu periférnych B-lymfocytov. Neúplná deplécia B-lymfocytov nastala v dávkach $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ a $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ a u niekoľkých pacientov neodpovedajúcich na liečbu pri vyšších dávkach.

U pediatrických pacientov sa nemerali periférne lymfocyty.

Merali sa hladiny cytokínov IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α a IFN- γ a najviac zvýšené boli hladiny IL-6, IL-10 a IFN- γ . Prechodné zvýšenie hladín cytokínov sa pozorovalo v prvých dvoch dňoch po začatí infúzie blinatumomabu. Zvýšené hladiny cytokínov sa vrátili na východiskové hodnoty do 24 až 48 hodín počas infúzie. V ďalších liečebných cykloch sa zvýšenie hladín cytokínov vyskytlo u menšieho počtu pacientov s nižšou intenzitou v porovnaní s prvými 48 hodinami prvého liečebného cyklu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relapsujúca alebo refraktérna B-prekurzorová ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia

Počas klinických štúdií fázy II a fázy III uvedených ďalej bolo BLINCYTU vystavených spolu 456 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL.

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA v porovnaní so štandardnou (standard of care, SOC) chemoterapeutickou liečbou sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy III. Vhodní pacienti s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL boli vo veku ≥ 18 rokov a mali stav podľa ECOG ≤ 2 (mali $> 5\%$ blastov v kostnej dreni a buď relaps kedykoľvek po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (HSCT), neliečený prvý relaps s trvaním prvej remisie < 12 mesiacov, alebo boli refraktérni na poslednú liečbu).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na podávanie BLINCYTA alebo 1 zo 4 vopred špecifikovaných, skúšajúcim vybraných nosných chemoterapeutických režimov v rámci SOC. Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku (vek < 35 rokov oproti veku ≥ 35 rokov), predchádzajúcej záchranej liečby (áno oproti nie) a predchádzajúcej alogénnej HSCT (áno oproti nie), čo sa hodnotilo v čase informovaného súhlasu. Demografické a základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi oboma skupinami (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1. Demografické a základné charakteristiky v štúdii fázy III

Charakteristika	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
Vek		
Medián, roky (min., max.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Priemer, roky (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 rokov, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Predchádzajúca záchranná liečba	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Predchádzajúca alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Stav podľa ECOG – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)

Charakteristika	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktérny stav – n (%)		
Refraktérni na primárnu liečbu	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktérni na záchrannú liečbu	87 (32,1)	34 (25,4)
Maximum blastov v centrálnej/lokálnej časti kostnej drene – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSCT = alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

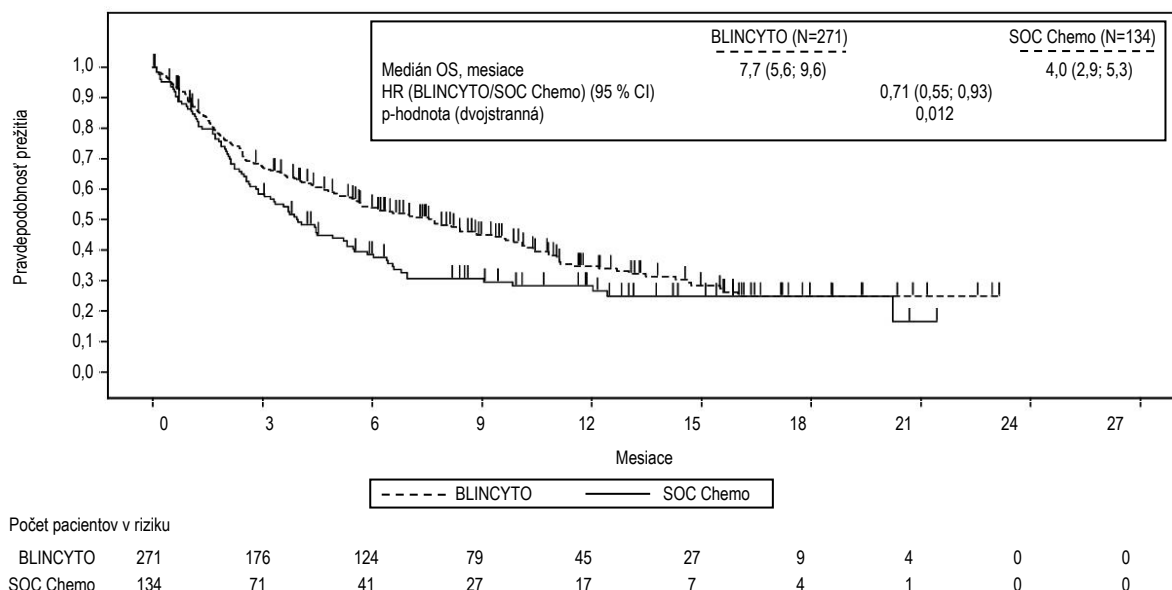
SOC = štandardná liečba

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie. V prvom cykle bola začiatková dávka 9 µg/deň 1. týždeň, potom 28 µg/deň zvyšné 3 týždne. Cieľová dávka 28 µg/deň bola podaná v 2. cykle a v ďalších cykloch od 1. dňa každého cyklu. V prípade nežiaducich udalostí bola možná úprava dávky. Z 267 pacientov, ktorým sa podával liek BLINCYTO, bol priemerný počet ukončených liečebných cyklov 2,0; zo 109 pacientov, ktorí dostávali štandardnú liečbu chemoterapiou, bol priemerný počet liečebných cyklov 1,3.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS). Medián OS bol 4,0 mesiaca (95 % CI: 2,9; 5,3) v skupine so štandardnou chemoterapeutickou liečbou v porovnaní so 7,7 mesiaca (95 % CI: 5,6; 9,6) v skupine s BLINCYTOM. Pomer rizík (95 % CI) bol 0,71 (0,55; 0,93) medzi liečebnými skupinami v prospech BLINCYTA, čo svedčilo o 29 % znížení pomeru rizík v skupine s BLINCYTOM (p-hodnota = 0,012 (stratifikovaný log-rank test)), pozri obrázok 1. Konzistentnosť výsledkov OS bola preukázaná v podskupinách na základe stratifikačných faktorov.

Konzistentné výsledky sa pozorovali po cenzurovaní v čase HSCT; medián OS, cenzurovaný v čase HSCT, bol 6,9 mesiaca (95 % CI: 5,3; 8,8) v skupine s BLINCYTOM a 3,9 mesiaca (95 % CI: 2,8; 4,9) v skupine so SOC (HR, 0,66; 95 % CI: 0,50; 0,88; p-hodnota = 0,004). Mortalita po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (alloHSCT) medzi všetkými respondérmi, ktorí neabsolvovali antileukemickú liečbu, bola 10/38 (26,3 %; 95 % CI: 13,4; 43,1) v skupine s BLINCYTOM a 3/12 (25 %; 95 % CI: 5,5; 57,2) v skupine so SOC; mortalita 100 dní po alloHSCT bola 4/38 (12,4 %; 95 % CI: 4,8 %; 29,9 %) v skupine s BLINCYTOM a 0/12 (0 %, 95 % CI: nehodnotiteľné) v skupine so SOC. Výsledky účinnosti z iných hlavných koncových ukazovateľov štúdie sú zhrnuté v tabuľke 2.

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania



Cenzurovaný pacient je označený zvislou čiarou I.

GRH0600SK v1

Tabuľka 2. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) s negatívnym chromozómom Philadelphia

	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
Úplná remisia (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95 % CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Rozdiel v liečbe [95 % CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-hodnota	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Rozdiel v liečbe [95 % CI]	17,9 (9,6 – 26,2)	
p-hodnota	< 0,001	
Prežívanie bez udalosti (EFS)^d		
6-mesačný odhad, % [95 % CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-mesačný odhad, % [95 % CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95 % CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Trvanie hematologickej odpovede- Medián času do udalosti [95 % CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh [*] /CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MRD^e odpoveď pre CR/CRh[*]/CRi		
Pacienti hodnotiteľní na MRD (%) [95 % CI] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Trvanie MRD odpovede- Medián času do udalosti [95 % CI]	4,5 mesiaca (3,6; 9,0)	3,8 mesiaca (1,9; 19,0)
AlloHSCT po začatí liečby – n (%)		
Pacienti spolu	65 (24)	32 (23,9)
Hematologickí respondéri (CR/CRh [*] /CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)

	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
Čas do alloHSCT u všetkých transplantovaných pacientov Medián času do udalosti (Medzikvartilové rozpätie)	3,7 mesiaca (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 mesiaca (2,6; 4,3) (N = 32)
Čas do alloHSCT u CR/CRh*/CRi respondérov Medián času do udalosti [95 % CI] (KM odhad)	11,3 mesiaca (5,2; NE) (N = 119)	3,6 mesiaca (2,3; 7,2) (N = 33)
Mortalita 100 dní po alloHSCT		
n/N (%), [95 % CI]	4/38; 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12; 0,0 % (0,0; NE)

^a. CR bola definovaná ako $\leq 5\%$ blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter a absolútny počet neutrofilov [ANC] $> 1\,000$ /mikroliter).

^b. CRh* (úplná remisia s čiastočnou obnovou krvotvorby) bola definovaná ako $\leq 5\%$ blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení, čiastočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 50\,000$ /mikroliter a ANC > 500 /mikroliter).

^c. CRi (úplná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby) bola definovaná ako $\leq 5\%$ blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a neúplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter alebo ANC $> 1\,000$ /mikroliter).

^d. Doba EFS bola vypočítaná od času randomizácie do dátumu hodnotenia ochorenia svedčiaceho o relapse po dosiahnutí CR/CRh*/CRi alebo do úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr. Pacienti, ktorí nedosiahli CR/CRh*/CRi v priebehu 12 týždňov od začiatku liečby, sa považujú za zlyhanie liečby a bolo im pridelené trvanie EFS 1 deň.

^e. Odpoveď MRD (minimálne reziduálne ochorenie) bola definovaná ako MRD na základe PCR alebo prietokovej cytometrie $< 1 \times 10^{-4}$.

^f. Pacienti, ktorí dosiahli CR/CRh*/CRi a mali hodnotiteľné posúdenie MRD po začatí liečby.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V tejto otvorenej štúdií sa kvalita života súvisiaca so zdravím (Health related quality of life, HRQoL) hlásená pacientmi merala pomocou Dotazníka kvality života – 30 hlavných položiek Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC QLQ-C30). V post hoc analýze citlivosti liek BLINCYTO v porovnaní so SOC konzistentne oddialil čas do klinicky významného zhoršenia HRQoL (≥ 10 -bodové zhoršenie oproti východiskovému stavu) v celkovom zdravotnom stave [medián BLINCYTO oproti SOC: 8,1 mesiaca oproti 1,0 mesiaca; HR = 0,60 (95 % CI = 0,42; 0,85)], škálach funkcií, škálach príznakov a v jednotlivých položkách. Vzhľadom na to, že výsledky kvality života súvisiacej so zdravím sa zakladajú na post hoc analýze citlivosti, majú sa interpretovať s opatrnosťou.

Liek BLINCYTO sa hodnotil aj v otvorenej multicentrickej štúdií fázy II s jednou skupinou so 189 pacientmi. Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia (relapsujúcou s trvaním prvej remisie ≤ 12 mesiacov v prvej záchranej liečbe, relapsujúcou alebo refraktérnou po prvej záchranej liečbe alebo relapsujúcou počas 12 mesiacov od alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) a s $\geq 10\%$ blastov v kostnej dreni).

Premedikácia, dávka BLINCYTA na liečebný cyklus a spôsob podávania boli rovnaké ako v štúdií fázy III. Pacienti boli premedikovaní povinnou profylaktickou liečbou cerebrospinálnej tekutiny skladajúcou sa z intratekálneho režimu počas 1 týždňa pred začiatkom liečby BLINCYTOM podľa ústavných alebo národných smerníc. Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie. V prvom cykle bola začiatková dávka 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$ 1. týždeň, potom 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ zvyšne 3 týždne. Cieľová dávka 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ bola podaná v 2. cykle a v ďalších cykloch od 1. dňa každého cyklu. V prípade nežiaducich udalostí bola možná úprava dávky. Liečená populácia zahŕňala 189 pacientov, ktorí dostali najmenej 1 infúziu BLINCYTA; priemerný počet cyklov na pacienta bol 1,6. Pacienti, ktorí na BLINCYTO odpovedali, ale neskôr sa u nich vyskytol relaps, mali možnosť opakovanej liečby BLINCYTO. Medzi liečenými pacientmi bol medián veku

39 rokov (rozpätie: 18 až 79 rokov vrátane 25 pacientov vo veku ≥ 65 rokov), 64 zo 189 (33,9 %) podstúpili transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) pred používaním BLINCYTA a 32 zo 189 (16,9 %) absolvovali viac ako 2 predchádzajúce záchranné liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera úplnej remisie/úplnej remisie s čiastočnou obnovou krvotvorby (CR/CRh*) počas 2 cyklov liečby BLINCYTOM. Osemdesiatjeden zo 189 (42,9 %) pacientov dosiahol CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov, pričom väčšina odpovedí (64 z 81) sa vyskytla v priebehu 1 cyklu liečby. U staršej populácie (vo veku ≥ 65 rokov) 11 z 25 pacientov (44,0 %) dosiahol CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov (bezpečnosť u starších pacientov, pozri časť 4.8). Štyria pacienti dosiahli CR počas konsolidačných cyklov, čo viedlo ku kumulatívnej miere CR 35,4 % (67/189; 95 % CI: 28,6 % – 42,7 %). Tridsaťdva zo 189 (17 %) pacientov podstúpilo alogénnu HSCT počas CR/CRh* indukovanej BLINCYTOM (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) s negatívnym chromozómom Philadelphia

	n (%) n = 189	95 % CI
Úplná remisia (CR) ¹ /Úplná remisia s čiastočnou obnovou krvotvorby (CRh*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Hypoplastická alebo aplastická kostná dreň bez blastov ³	17 (9 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Čiastočná remisia ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Prežívanie bez relapsu ⁵ (RFS) pri CR/CRh*	5,9 mesiaca	[4,8 až 8,3 mesiaca]
Celkové prežívanie	6,1 mesiaca	[4,2 až 7,5 mesiaca]

¹ CR bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter a absolútny počet neutrofilov [ANC] $> 1\,000$ /mikroliter).

² CRh* bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení, čiastočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 50\,000$ /mikroliter a ANC > 500 /mikroliter).

³ Hypoplastická alebo aplastická kostná dreň bez blastov bola definovaná ako blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, žiadny dôkaz o ochorení, nedostatočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi: trombocyty $\leq 50\,000$ /mikroliter a/alebo ANC ≤ 500 /mikroliter.

⁴ Čiastočná remisia bola definovaná ako blasty v kostnej dreni 6 % až 25 % najmenej s 50 % znížením od začiatku liečby.

⁵ Relaps bol definovaný ako hematologický relaps (blasty v kostnej dreni väčšie ako 5 % po CR) alebo extramedulárny relaps.

Vo vopred špecifikovanej exploratórnej analýze malo 60 zo 73 pacientov hodnotiteľných na MRD s CR/CRh* (82,2 %) aj odpoveď MRD (definovanú ako minimálne reziduálne ochorenie (MRD) na základe PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

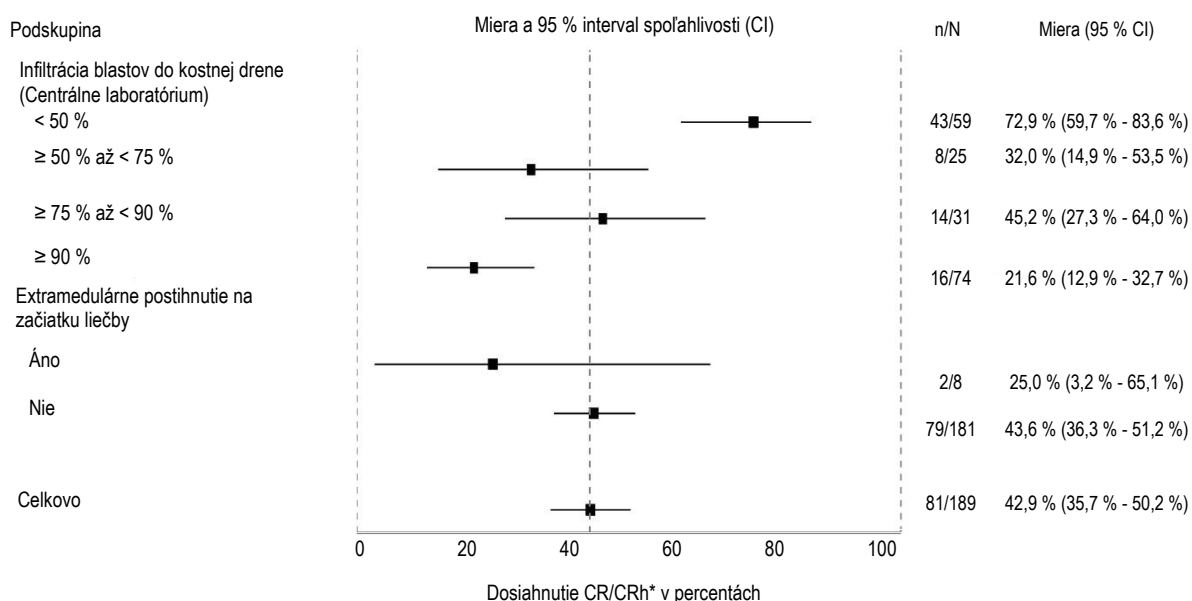
Pacienti s predchádzajúcou alogénnou HSCT mali podobné miery odpovedí ako pacienti bez predchádzajúcej HSCT, starší pacienti mali podobné miery odpovedí ako mladší pacienti a na základe počtu línii predchádzajúcej záchrannej liečby sa v mierach remisie nepozoroval podstatný rozdiel.

U pacientov s extramedulárnym ochorením bez postihnutia CNS/semenníkov (definovaným ako najmenej 1 lézia $\geq 1,5$ cm) pri skríningu (N = 8/189) boli miery klinickej odpovede (25 % [95 % CI: 3,2 – 65,1] nižšie v porovnaní s pacientmi bez dôkazu o extramedulárnom postihnutí (N = 181, 43,6 % [95 % CI: 36,3 – 51,2]) (pozri obrázok 2).

Pacienti s najvyšším nádorovým zaťažením stanoveným na základe percentuálneho podielu blastov v kostnej dreni na začiatku liečby (≥ 90 %) ešte stále mali klinicky významnú odpoveď s mierou

CR/CRh* 21,6 % (CI 12,9 - 32,7) (pozri obrázok 2). Pacienti s nízkym nádorovým zaťažením (< 50 %) odpovedali na liečbu BLINCYTOM najlepšie s mierou CR/CRh* 72,9 % (CI 59,7 – 83,6).

Obrázok 2. Znárodnenie „Forest plot“ miery CR/CRh* počas prvých dvoch cyklov v štúdiu MT103-211 (súbor na primárnu analýzu)



n = počet pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRh* v prvých dvoch cykloch liečby v špecifikovanej podskupine.

N = celkový počet pacientov v špecifikovanej podskupine.

Obmedzené údaje sú u pacientov s oneskoreným prvým relapsom B-prekurzorovej ALL definovaným ako relaps, ktorý sa vyskytne viac ako 12 mesiacov po prvej remisii alebo viac ako 12 mesiacov po HSCT v prvej remisii. V klinických štúdiách fázy II 88,9 % (8/9) pacientov s oneskoreným prvým relapsom, ako sa uvádza v jednotlivých štúdiách, dosiahlo CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov, pričom 62,5 % (6/9) dosiahlo odpoveď MRD a 37,5 % (3/9) podstúpilo alogénnu HSCT po liečbe BLINCYTOM. Medián celkového prežívania (OS) bol 17,7 mesiaca (CI 3,1 – nehodnotiteľné).

V randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdiu fázy III 70 % (7/10) pacientov po transplantácii v období neskorého prvého relapsu liečených BLINCYTOM v porovnaní s 20 % (1/5) liečenými SOC chemoterapiou dosiahlo CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov. Päťdesiat percent (5/10) v porovnaní s 0 % (0/5) dosiahlo odpoveď MRD a 20 % (2/10) v porovnaní so 40 % (2/5) podstúpilo alogénnu HSCT po liečbe. Medián OS bol 15,6 mesiaca (CI 5,5 – nehodnotiteľné) pre skupinu s BLINCYTOM a 5,3 mesiaca (CI 1,1 – nehodnotiteľné) pre skupinu s SOC chemoterapiou.

B-prekurzorová ALL s pozitívnym MRD

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA u dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD bola vyhodnocovaná v rámci otvorenej multicentrickej štúdie s jednou skupinou. Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov bez predchádzajúcej HSCT, dostali aspoň 3 bloky štandardnej indukčnej liečby ALL, nachádzali sa v kompletnej hematologickej remisii (definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni, absolútny počet neutrofilov ≥ 1 000/mikroliter, krvné doštičky ≥ 50 000/mikroliter a hladina hemoglobínu ≥ 9 g/dl) a mali molekulové zlyhanie alebo molekulárny relaps (definovaný ako MRD ≥ 10⁻³). Pozri tabuľku 4. Na základe hodnotení miestneho pracoviska sa stav MRD pri skríningu stanovil z aspirácií kostnej drene pomocou prietokovej cytometrie alebo polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) s minimálnou citlivosťou 10⁻⁴. Následne centrálné laboratórium potvrdilo hladiny MRD podľa PCR. Konečná interpretácia výsledkov MRD prebehla v súlade s nariadeniami EuroMRD Consortium.

Tabuľka 4. Demografické a základné charakteristiky v štúdiu MRD

Charakteristika	BLINCYTO (N = 116)
Vek	
Medián, roky (min., max.)	45 (18, 76)
Priemer, roky (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 rokov, n (%)	15 (12,9)
Muži, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Aziati	1 (0,9)
Iní (zmiešané rasy)	1 (0,9)
Belosi	102 (87,9)
Neznáme	12 (10,3)
Anamnéza relapsov n (%)	
Pacienti v 1. CR	75 (64,7)
Pacienti v 2. CR	39 (33,6)
Pacienti v 3. CR	2 (1,7)
Hladina MRD na začiatku liečby* n (%)	
≥ 10 ⁻¹ a < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² a < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ a < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Pod dolným limitom kvantifikácie	5 (4,3)
Neznáme	2 (1,7)

* Centrálne hodnotené v rámci analýzy s minimálnou citlivosťou 10⁻⁴

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie. Pacienti dostali BLINCYTO v konštantnej dávke 15 µg/m²/deň (ekvivalentná odporúčanému dávkovaniu 28 µg/deň) pre všetky liečebné cykly. Pacienti dostali až 4 cykly liečby. V prípade nežiaducich udalostí bola možná úprava dávky. Liečená populácia zahŕňala 116 pacientov, ktorí dostali najmenej jednu infúziu BLINCYTA; priemerný počet dokončených liečebných cyklov bol 1,8 (rozsah: 1 až 4).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol počet pacientov, ktorí dosiahli kompletnú MRD odpoveď v priebehu jedného cyklu liečby BLINCYTOM. Osemdesiatosem zo 113 (77,9 %) hodnotiteľných pacientov dosiahlo kompletnú MRD odpoveď po jednom cykle liečby; pozri tabuľku 5. Dvaja pacienti dosiahli kompletnú MRD odpoveď pomocou 1 ďalšieho cyklu s BLINCYTOM. Miera MRD odpovede podľa veku a hladina MRD u podskupín na začiatku liečby boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii. RFS u pacientov s B-prekurzorovou ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia po 18 mesiacoch cenzurované v čase HSCT alebo chemoterapie po liečbe BLINCYTOM bolo 54 % (33 %, 70 %). RFS po 18 mesiacoch necenzurované v čase HSCT alebo chemoterapie po liečbe BLINCYTOM bolo 53 % (44 %, 62 %).

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti u pacientov ≥ 18 rokov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD

Kompletná MRD odpoveď ^a , n/N (%), [95 % CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1; 85,1]
≥ 65 rokov	12/15 (80,0) [51,9 – 95,7]
Pacienti v 1. CR	60/73 (82,2) [71,5 – 90,2]
Pacienti v 2. CR	27/38 (71,1) [54,1 – 84,6]
Pacienti v 3. CR	1/2 (50,0) [1,3 – 98,7]
Trvanie MRD kompletnej odpovede [95 % CI]	17,3 mesiaca [12,6; 23,3]

^a MRD kompletná odpoveď bola definovaná ako absencia detegovateľného MRD potvrdená analýzou s minimálnou citlivosťou 10⁻⁴.

^b Do série úplnej analýzy s primárnym koncovým ukazovateľom bolo zahrnutých stotrinásť pacientov (97,4 %; 113/116).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa hodnotili v otvorenej multicentrickej štúdií s jednou skupinou u 93 pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL (druhý alebo neskorší relaps kostnej drene, v akomkoľvek dreňovom relapse po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) alebo refraktérnej na iné liečby a tiež s > 25 % blastov v kostnej dreni). Išlo o štúdiu pozostávajúcu z dvoch častí, časti na zistenie dávky na určenie vhodnej dávkovacej schémy, po ktorej nasledovala časť účinnosti s jednou skupinou s použitím tejto schémy.

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie. V časti štúdie zameranej na zistenie dávky sa hodnotili dávky až do výšky 30 µg/m²/deň. Odporúčaná dávka pre časti FK rozšírenia a účinnosti štúdie bola určená na 5 µg/m²/deň v 1. – 7. deň a 15 µg/m²/deň v 8. – 28. deň 1. cyklu a 15 µg/m²/deň v 1. – 28. deň ďalších cyklov. V prípade nežiaducich udalostí bola možná úprava dávky. Pacienti, ktorí na BLINCYTO odpovedali, ale neskôr sa u nich vyskytol relaps, mali možnosť opakovanej liečby BLINCYTOM.

Liečená populácia (v častiach na zistenie dávky, FK rozšírenia a účinnosti) zahŕňala 70 pacientov, ktorí dostali aspoň 1 infúziu BLINCYTA v odporúčanej dávke; priemerný počet liečebných cyklov bol 1,5. Medzi liečenými pacientmi bol medián veku 8 rokov (rozpätie: 7 mesiacov až 17 rokov), 40 zo 70 (57,1 %) podstúpilo alogénnu HSCT pred liečbou BLINCYTOM a 39 zo 70 (55,7 %) malo refraktérne ochorenie. Väčšina pacientov mala vysoké nádorové zaťaženie (≥ 50 % leukemických blastov v kostnej dreni) na začiatku liečby s mediánom 75,5 % blastov v kostnej dreni.

Dvadsať zo 70 (28,6 %) pacientov dosiahlo CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov, pričom 17 z 20 (85 %) sa vyskytlo v priebehu 1. cyklu liečby. Štyria pacienti dosiahli kostnú dreň typu M1, nespĺnili však kritériá obnovy počtu krviniek v periférnej krvi pre CR alebo CRh*. Jedenásť z 20 pacientov (55 %), ktorí dosiahli CR/CRh*, absolvovali alogénnu HSCT. CR/CRh* pre pacientov mladších ako 2 roky bola 40 % (4/10), pre pacientov vo veku 2 až 6 rokov bola 30,0 % (6/20) a pre pacientov vo veku 7 až 17 rokov bola 25 % (10/40). 3 pacienti mladší ako 1 rok boli refraktérni na predchádzajúcu liečbu a bez predchádzajúcej alloHSCT absolvovali jeden cyklus liečby Blincytom v dávke 5 – 15 µg/m²/deň. Žiaden z 3 pacientov mladších ako 1 rok nedosiahol CR/CRh*, 1 pacient mal progresívne ochorenie (OS 2,3 mesiaca) a 2 na liečbu neodpovedali (OS 1,1 mesiaca a 8,7 mesiaca, v danom poradí). Typ nežiaducich udalostí pozorovaný u dojčiat bol podobný typom pozorovaným v celkovej pediatrickej populácii. Výsledky účinnosti nájdete v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku < 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95 % CI]	20 (28,6 %) [18,4 % – 40,6 %]
CR, n (%) [95 % CI]	11 (15,7 %) [8,1 % – 26,4 %]
CRh*, n (%) [95 % CI]	9 (12,9 %) [6,1 % – 23,0 %]
Úplná odpoveď MRD pre CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	11/20 (55,0 %) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	6/11 (54,5 %) [23,4 – 83,3]
CRh*, n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	5/9 (55,6 %) [21,2 – 86,3]
Medián prežívania bez relapsu ^e (RFS) ^e pre CR/CRh* [95 % CI]	6,8 mesiaca [2,2 až 12,0 mesiacov]
Medián celkového prežívania [95 % CI]	7,5 mesiaca [4,0 až 11,8 mesiaca]
Mortalita 100 dní po alloHSCT ^f	
n/N (%), [95 % CI]	1/6 (16,7 %) [2,5 % – 72,7 %]

- ^a. CR bola definovaná ako dreň M1 ($\leq 5\%$ blastov v kostnej dreni), žiadny dôkaz o cirkulujúcich blastoch ani extramedulárnom postihnutí, úplná obnova počtu krvíniiek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter a absolútny počet neutrofilov [ANC] $> 1\,000$ /mikroliter), a žiadny relaps do 28 dní.
- ^b. CRh* bola definovaná ako dreň M1 ($\leq 5\%$ blastov v kostnej dreni), žiadny dôkaz o cirkulujúcich blastoch ani extramedulárnom ochorení, čiastočná obnova počtu krvíniiek v periférnej krvi (trombocyty $> 50\,000$ /mikroliter a ANC > 500 /mikroliter) a žiadny relaps do 28 dní.
- ^c. Úplná odpoveď MRD bez detegovateľného signálu leukemickým bunkám na základe PCR alebo prietokovej cytometrie.
- ^d. n1: počet pacientov, ktorí dosiahli odpoveď MRD a príslušný stav remisie; n2: počet pacientov, ktorí dosiahli príslušný stav remisie. Jeden CR/CRh*respondér s chýbajúcimi údajmi o MRD sa považoval za pacienta, ktorý neodpovedal na MRD.
- ^e. Relaps bol definovaný ako hematologický relaps (blasty v kostnej dreni väčšie ako 25 % po CR) alebo extramedulárny relaps.
- ^f. Zahnutí boli iba pacienti s HSCT v remisii CR/CRh* (bez použitia antileukemických látok pred HSCT).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zdá sa, že farmakokinetika blinatumomabu je u dospelých pacientov lineárna v rozpätí dávok od 5 do 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ (približne ekvivalentná s dávkou 9 – 162 $\mu\text{g}/\text{deň}$). Po kontinuálnej intravenózne infúzii sa rovnovážna koncentrácia v sére (Css) dosiahla v priebehu jedného dňa a postupom času ostala stabilná. Nárast priemerných hodnôt Css bol približne úmerný dávke v skúmanom rozsahu. V klinických dávkach 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$ a 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ na liečbu relapsujúcej/refraktérnej ALL bola priemerná (SD) Css 230 (359) pg/ml a 612 (532) pg/ml , v príslušnom poradí. Farmakokinetika blinatumomabu u pacientov s B-prekursorovou ALL s pozitívnym MRD bola podobná ako u pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL.

Distribúcia

Odhadovaný priemerný (SD) distribučný objem na základe terminálnej fázy (V_z) pri kontinuálnej intravenózne infúzii blinatumomabu bol 4,52 (2,89) l.

Biotransformácia

Metabolická cesta blinatumomabu nebola charakterizovaná. Tak ako pri iných proteínových terapeutikách, aj pri blinatumomabe sa predpokladá, že sa katabolickými cestami bude degradovať na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Odhadovaný priemerný (SD) systémový klírens pri kontinuálnej intravenózne infúzii u pacientov dostávajúcich blinatumomab v klinických štúdiách bol 2,92 (2,83) l/hodina. Priemerný (SD) polčas bol 2,11 (1,42) hodiny. Zanedbateľné množstvá blinatumomabu sa vylučovali močom pri skúšaných klinických dávkach.

Plocha povrchu tela, pohlavie a vek

Vykonal sa populačná farmakokinetická analýza na vyhodnotenie vplyvu demografických charakteristík na farmakokinetiku blinatumomabu. Výsledky naznačujú, že vek (7 mesiacov až 80 rokov) a pohlavie neovplyvňujú farmakokinetiku blinatumomabu. Plocha povrchu tela (0,37 až 2,70 m^2) ovplyvňuje farmakokinetiku blinatumomabu. Tento vplyv je však zanedbateľný u dospelých a v pediatrickej populácii sa odporúča dávkovanie na základe plochy povrchu tela.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické štúdie s blinatumomabom.

Farmakokinetické analýzy preukázali približne 2-násobný rozdiel v priemerných hodnotách klírensu blinatumomabu medzi pacientmi so stredne závažnou renálnou dysfunkciou a normálnou funkciou obličiek. Zaznamenala sa však vysoká variabilita medzi pacientmi (CV % až 95,6 %) a hodnoty

klírensu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa v podstate pohybovali v rámci rozpätia pozorovaného u pacientov s normálnou funkciou obličiek, a tak sa neočakáva klinicky významný vplyv funkcie obličiek na klinické výsledky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické štúdie s blinatumomabom. Na posúdenie vplyvu poruchy funkcie pečene na klírens blinatumomabu sa použili východiskové hladiny ALT a AST. Populačná farmakokinetická analýza naznačila, že medzi hladinami ALT alebo AST a klírensom blinatumomabu nie je súvislosť.

Pediatrická populácia

Zdá sa, že farmakokinetika blinatumomabu je u pediatrických pacientov lineárna v rozpätí dávok od 5 do 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$. V odporúčaných dávkach 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ boli hodnoty priemernej (SD) rovnovážnej koncentrácie (C_{ss}) 162 (179) a 533 (392) pg/ml , v danom poradí. Odhadovaný priemerný (SD) distribučný objem (V_z), klírens (CL) a terminálny polčas ($t_{1/2,z}$) boli 3,91 (3,36) l/m^2 , 1,88 (1,90) $\text{l}/\text{hod}/\text{m}^2$ a 2,19 (1,53) hodín, v danom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity s opakovanými dávkami vykonané s blinatumomabom a myšou náhradou odhalili očakávané farmakologické účinky (vrátane uvoľnenia cytokínov, zníženia počtu leukocytov, deplécie B-lymfocytov, zníženia počtu T-lymfocytov, zníženej celularity v lymfoidných tkanivách). Tieto zmeny boli po ukončení liečby reverzibilné.

S blinatumomabom sa neuskutočnili štúdie reprodukčnej toxicity. Vo vývojovej štúdiu embryonálnej/fetálnej toxicity vykonanej na myšiach, myšia náhrada prenikla cez placentu v obmedzenom rozsahu (pomer koncentrácie v sére plodu a matky $< 1\%$) a nevyvolala embryonálnu/fetálnu toxicitu ani teratogenitu. Pri gravidných myšiach sa pozorovali predpokladané deplécie B-lymfocytov a T-lymfocytov, ale pri plodoch sa hematologické účinky nehodnotili. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na hodnotenie účinkov súvisiacich s liečbou na fertilitu. V štúdiách toxicity s myšou náhradou sa účinky na samčie alebo samičie reprodukčné orgány nepozorovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
dihydrát trehalózy
lyzín hydrochlorid
polysorbát 80
hydroxid sodný (na úpravu pH)

Roztok (stabilizátor)

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
lyzín hydrochlorid
polysorbát 80
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

5 rokov

Rekonštituovaný roztok

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po rekonštituovaní po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri teplote 27 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok nariediť okamžite, pokiaľ metóda rekonštituovania nevytlúči riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nenariedi okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Nariedený roztok (pripravený infúzny vak)

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po nariedení po dobu 10 dní pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 96 hodín pri teplote 27 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa majú pripravené infúzne vaky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa nariedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii a nariedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie BLINCYTA obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom na prípravu koncentráту na infúzny roztok a 1 injekčnú liekovku s roztokom (stabilizátorom):

- 38,5 mikrogramov prášku blinatumomab v injekčnej liekovke (zo skla typu I) so zátkou (z elastomérovej gumy), tesnením (z hliníka) a odklápacím viečkom a
- 10 ml roztoku v injekčnej liekovke (zo skla typu I) so zátkou (z elastomérovej gumy), tesnením (z hliníka) a odklápacím viečkom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Aseptická príprava

Pri príprave infúzie sa musí zabezpečiť aseptické zaobchádzanie. Príprava BLINCYTA sa má vykonávať:

- za aseptických podmienok školeným personálom v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým pokiaľ ide o aseptickú prípravu parenterálnych produktov.
- v boxe alebo biologicky bezpečnej miestnosti s laminárnym prúdením vzduchu s použitím štandardných opatrení na bezpečné zaobchádzanie s intravenóznymi látkami.

Na minimalizovanie chýb v liečbe (vrátane poddávkovania a predávkovania) je veľmi dôležité, aby sa dôsledne dodržiavali pokyny na prípravu a podávanie uvedené v tejto časti.

Osobitné pokyny na podporu správnej prípravy

- Roztok (stabilizátor) sa dodáva v balení s BLINCYTOM a používa sa na potiahnutie naplneného infúzneho vaku pred pridaním rekonštituovaného BLINCYTA. **Nepoužívajte tento roztok (stabilizátor) na rekonštitúciu prášku na koncentrát BLINCYTO.**
- Celý objem rekonštituovaného a nariadeného BLINCYTA bude väčší ako objem, ktorý sa podá pacientovi (240 ml). Dôvodom sú straty v intravenózne infúznej súprave a potreba zabezpečiť, aby pacient dostal plnú dávku BLINCYTA.
- Pri príprave infúzneho vaku, odstráňte z neho všetok vzduch. Obzvlášť dôležité je to pri používaní ambulantnej infúznej pumpy.
- Na minimalizovanie chýb vo výpočte použite špecifické objemy uvedené ďalej v pokynoch na rekonštitúciu a riedenie.

Iné pokyny

- BLINCYTO je kompatibilný s infúznymi vakmi/kazetami pumpy z polyolefínu, PVC bez obsahu dietylhexylftalátu (non-DEHP) alebo z etylvinylacetátu (EVA).
- Špecifikácie pumpy: Infúzna pumpa na podanie infúzneho roztoku BLINCYTO má byť programovateľná, uzamykateľná a má mať alarm. Elastomérové pumpy sa nemajú používať.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava infúzneho roztoku

Pre každú dávku a čas podávania infúzie sú uvedené osobitné pokyny na rekonštitúciu a riedenie. Overte predpísanú dávku a čas podávania infúzie BLINCYTA a nájdite náležitú časť o príprave dávok uvedenú nižšie. V tabuľke 7 sú uvedené pokyny pre pacientov s hmotnosťou väčšou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg, zatiaľ čo v tabuľkách 8 a 9 sú uvedené pokyny pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg. Postupujte podľa krokov na rekonštituovanie BLINCYTA a prípravu infúzneho vaku uvedených ďalej v tabuľke 9.

Tabuľka 7. Pre pacientov s hmotnosťou väčšou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)			250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)
Roztok (stabilizátor)			5,5 ml
Dávka	Trvanie infúzie	Rýchlosť infúzie	Rekonštituovaný liek BLINCYTO (počet balení)
9 µg/deň	24 hodín	10 ml/hodina	0,83 ml (1)
	48 hodín	5 ml/hodina	1,7 ml (1)
	72 hodín	3,3 ml/hodina	2,5 ml (1)
	96 hodín	2,5 ml/hodina	3,3 ml (2)
28 µg/deň	24 hodín	10 ml/hodina	2,6 ml (1)
	48 hodín	5 ml/hodina	5,2 ml (2)
	72 hodín	3,3 ml/hodina	8 ml (3)
	96 hodín	2,5 ml/hodina	10,7 ml (4)

Tabuľka 8. Pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku pre dávku 5 µg/m²/deň

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatkový objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)
Roztok (stabilizátor)				5,5 ml
Dávka	Trvanie infúzie	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)	Rekonštituovaný liek BLINCYTO (počet balení)
5 µg/m ² /deň	24 hodín	10 ml/hodina	1,50 – 1,59	0,70 ml (1)
			1,40 – 1,49	0,66 ml (1)
			1,30 – 1,39	0,61 ml (1)
			1,20 – 1,29	0,56 ml (1)
			1,10 – 1,19	0,52 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,47 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,43 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,38 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,33 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,29 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,24 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,20 ml (1)
	48 hodín	5 ml/hodina	1,50 – 1,59	1,4 ml (1)
			1,40 – 1,49	1,3 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,2 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,1 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,0 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,94 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,85 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,76 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,67 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,57 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,48 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,39 ml (1)
	72 hodín	3,3 ml/hodina	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	96 hodín	2,5 ml/hodina	1,50 – 1,59	2,8 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,6 ml (1)
			1,30 – 1,39	2,4 ml (1)
			1,20 – 1,29	2,3 ml (1)
			1,10 – 1,19	2,1 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,9 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,7 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,5 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,3 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,2 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,97 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,78 ml (1)

Tabuľka 9. Pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku pre dávku 15 µg/m²/deň

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)
Roztok (stabilizátor)				5,5 ml
Dávka	Trvanie infúzie	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)	Rekonštituovaný liek BLINCYTO (počet balení)
15 µg/m ² /deň	24 hodín	10 ml/hodina	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,00 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	48 hodín	5 ml/hodina	1,50 – 1,59	4,2 ml (2)
			1,40 – 1,49	3,9 ml (2)
			1,30 – 1,39	3,7 ml (2)
			1,20 – 1,29	3,4 ml (2)
			1,10 – 1,19	3,1 ml (2)
			1,00 – 1,09	2,8 ml (1)
			0,90 – 0,99	2,6 ml (1)
			0,80 – 0,89	2,3 ml (1)
			0,70 – 0,79	2,0 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,7 ml (1)
			0,50 – 0,59	1,4 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,2 ml (1)
	72 hodín	3,3 ml/hodina	1,50 – 1,59	6,3 ml (3)
			1,40 – 1,49	5,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	5,5 ml (2)
			1,20 – 1,29	5,1 ml (2)
			1,10 – 1,19	4,7 ml (2)
			1,00 – 1,09	4,2 ml (2)
			0,90 – 0,99	3,8 ml (2)
			0,80 – 0,89	3,4 ml (2)
			0,70 – 0,79	3,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	2,6 ml (1)
			0,50 – 0,59	2,2 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,8 ml (1)
	96 hodín	2,5 ml/hodina	1,50 – 1,59	8,4 ml (3)
			1,40 – 1,49	7,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	7,3 ml (3)
			1,20 – 1,29	6,8 ml (3)
1,10 – 1,19			6,2 ml (3)	
1,00 – 1,09			5,7 ml (3)	
0,90 – 0,99			5,1 ml (2)	
0,80 – 0,89			4,6 ml (2)	
0,70 – 0,79			4,0 ml (2)	
0,60 – 0,69			3,4 ml (2)	
0,50 – 0,59			2,9 ml (2)	
0,40 – 0,49			2,3 ml (1)	

BSA = plocha povrchu tela

Potrebné sú aj nasledujúce pomôcky, **nie** sú však súčasťou balenia

- Sterilné jednorazové injekčné striekačky
- Ihla (ihly) s hrúbkou 21 – 23 G (odporúčané)
- Voda na injekciu
- Infúzny vak s 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
 - Na minimalizovanie počtu aseptických transferov použite 250 ml naplnený infúzny vak. **Vypočítanie dávky BLINCYTA vychádza zo zvyčajného celkového objemu 265 až 275 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).**
 - Používajte iba infúzne vaky/kazety pumpy z polyolefínu, PVC bez obsahu dietylhexylftalátu (non-DEHP) alebo z etylvinylacetátu (EVA).
- Intravenózne hadičky vyrobené z polyolefínu, PVC bez DEHP alebo EVA so sterilným, nepyrogénnym in-line filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra;
 - Zabezpečte, aby boli hadičky kompatibilné s infúznou pumpou.

Rekonštitúcia a príprava infúzneho roztoku BLINCYTO s použitím infúzneho vaku naplneného 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)

1. Použite infúzny vak naplnený 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý zvyčajne obsahuje celkový objem 265 až 275 ml.
2. Infúzny vak potiahnete tak, že injekčnou striekačkou asepticky prenesiete 5,5 ml roztoku (stabilizátora) do infúzneho vaku. Obsah vaku jemne premiešajte, aby ste predišli speneniu. Injekčnú liekovku so zvyšným roztokom (stabilizátorom) zlikvidujte.
3. Každú injekčnú liekovku s práškom na prípravu koncentráту BLINCYTO rekonštituuje tak, že do injekčnej striekačky natiahnete 3 ml vody na injekciu. Počas rekonštitúcie nasmerujte vodu na injekciu na stenu injekčnej liekovky. Obsahom jemne krúžte, aby ste predišli nadmernému speneniu. Nevraste.
 - **Prášok na prípravu koncentráту BLINCYTO nerekonštituuje roztokom (stabilizátorom).**
 - Pridaním vody na injekciu k prášku na prípravu koncentráту dostanete celkový objem 3,08 ml pri konečnej koncentrácii BLINCYTA 12,5 µg/ml.
4. Rekonštituovaný roztok počas rekonštitúcie a pred podaním infúzie vizuálne skontrolujte na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Výsledný roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až žltkastý. **Nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal.**
5. S použitím injekčnej striekačky asepticky preneste rekonštituovaný liek BLINCYTO do infúzneho vaku (špecifický objem rekonštituovaného lieku BLINCYTO nájdete v tabuľkách 7 až 9). Obsah vaku jemne premiešajte, aby ste predišli speneniu. Všetok zvyšný rekonštituovaný roztok BLINCYTA zlikvidujte.
6. Za aseptických podmienok pripojte intravenóznou hadičku k infúznemu vaku so sterilným 0,2 mikrónovým in-line filtrom.
7. Z infúzneho vaku odstráňte vzduch a intravenóznou infúznou súpravou naplňte **iba** pripraveným infúznym roztokom. **Nenaplňte injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).**
8. Ak sa pripravený infúzny roztok nepoužije okamžite, uchovávajte pri teplote 2 °C – 8 °C.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1047/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

október 2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.