

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BLINCYTO 38,5 микрограма прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон прах съдържа 38,5 микрограма блинатумомаб (blinatumomab).

Реконституирането с вода за инжекции води до получаване на крайна концентрация на блинатумомаб 12,5 микрограма/ml.

Блинатумомаб се произвежда в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор.

BLINCYTO прах (прах за концентрат): бял до почти бял прах.

Разтвор (стабилизатор): безцветен до бледожълт бистър разтвор с рН 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

BLINCYTO е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), положителна за CD19. Пациентите с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома, трябва да са имали неуспешно лечение с поне 2 тирозинкиназни инхибитора (ТКИ) и да нямат алтернативни опции за лечение.

BLINCYTO е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, положителна за CD19, при първа или втора пълна ремисия с минимална резидуална болест (MRD) по-голяма или равна на 0,1%.

BLINCYTO е показан като монотерапия за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година или повече с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, положителна за CD19, която е рефрактерна или рецидивирала след получаване на поне две предходни лечения или е рецидивирала след получаване на предходна алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

BLINCYTO е показан като монотерапия за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година или по-големи с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, положителна за CD19, като част от консолидиращата терапия (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под ръководството и наблюдението на лекари с опит в лечението на злокачествени хематологични заболявания. На пациентите, лекувани с BLINCYTO, трябва да бъде предоставена обучителната брошура за пациентите и лицата, грижещи се за тях, и картата на пациента.

За започване на лечението на рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ се препоръчва хоспитализация най-малко за първите 9 дни на първия цикъл и първите 2 дни на втория цикъл.

За лечение на MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, се препоръчва хоспитализация най-малко за първите 3 дни на първия цикъл и първите 2 дни на последващите цикли.

При педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ се препоръчва хоспитализация най-малко за първите 3 дни от цикъла.

При пациенти с анамнеза или наличие на клинично значима патология от страна на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4) се препоръчва хоспитализация най-малко за първите 14 дни на първия цикъл. Във втория цикъл, хоспитализация се препоръчва най-малко за 2 дни, като клиничната преценка трябва да се основава на поносимостта към BLINCYTO в първия цикъл. Необходимо е повишено внимание, тъй като са наблюдавани случаи на късна поява на първи неврологични събития.

За започване и възобновяване (напр., ако лечението е прекъснато за 4 или повече часа) при всички следващи цикли, се препоръчва наблюдение от медицински специалист или хоспитализация.

Дозировка

Рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Пациентите с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ може да получат 2 цикъла на лечение. Един цикъл на лечение е 28 дни (4 седмици) непрекъсната инфузия. Всеки цикъл на лечение е разделен от 14-дневен (2-седмичен) интервал без лечение.

Пациентите, които са постигнали пълна ремисия (CR/CRh*) след 2 цикъла на лечение могат да получат до 3 допълнителни цикъла консолидиращо лечение с BLINCYTO, въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Препоръчителната дневна доза е според телесното тегло (вж. таблица 1). Пациентите с телесно тегло по-голямо или равно на 45 kg, получават фиксирана доза, а при пациентите с тегло под 45 kg дозата се изчислява, като се използва телесната повърхност на пациента (ТП).

Таблица 1. Препоръчителна доза BLINCYTO за рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Телесно тегло	Цикъл 1			Следващи цикли	
	Дни 1 - 7	Дни 8 - 28	Дни 29 - 42	Дни 1 - 28	Дни 29 - 42
По-голямо или равно на 45 kg (фиксирана доза)	9 µg/ден чрез непрекъснатата инфузия	28 µg/ден чрез непрекъснатата инфузия	14-дневен интервал без лечение	28 µg/ден чрез непрекъснатата инфузия	14-дневен интервал без лечение
Под 45 kg (доза, базирана на ТП)	5 µg/m ² /ден чрез непрекъснатата инфузия (без да се превишават 9 µg/ден)	15 µg/m ² /ден чрез непрекъснатата инфузия (без да се превишават 28 µg/ден)		15 µg/m ² /ден чрез непрекъснатата инфузия (без да се превишават 28 µg/ден)	

Първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ може да получат 1 цикъл на лечение с BLINCYTO след индукция и 2 блока консолидираща химиотерапия. Един цикъл на лечение е 28 дни (4 седмици) непрекъснатата инфузия. Вижте таблица 2 за препоръчителната дневна доза по телесното тегло за педиатрични пациенти.

Таблица 2. Препоръчителна доза BLINCYTO за постиндукционна химиотерапия при педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Един консолидиращ цикъл	Телесно тегло, по-голямо или равно на 45 kg (фиксирана доза)	Телесно тегло под 45 kg (доза, базирана на ТП)
Дни 1-28	28 µg/ден	15 µg/m ² /ден (без да превишава 28 µg/ден)

Премедикация и допълнителни препоръки за лекарствата

При възрастни пациенти, дексаметазон 20 mg интравенозно трябва да се приложи 1 час преди започване на всеки цикъл на лечение с BLINCYTO.

При педиатрични пациенти трябва да се приложи дексаметазон 10 mg/m² (без да се превишават 20 mg) перорално или интравенозно 6 до 12 часа преди започване на BLINCYTO (цикъл 1, ден 1). Това трябва да бъде последвано от дексаметазон 5 mg/m² перорално или интравенозно в рамките на 30 минути преди започването на BLINCYTO (цикъл 1, ден 1).

Препоръчва се употреба на антипиретици (напр. парацетамол), за да се намали пирексията през първите 48 часа от всеки цикъл на лечение.

Препоръчва се интратекална химиотерапевтична профилактика преди и по време на лечението с BLINCYTO, за да се предотврати рецидив на ОЛЛ в централната нервна система.

Лечение преди фаза при пациенти с висок туморен товар

На пациенти с наличие на левкемични бласти в костния мозък $\geq 50\%$ или $> 15\,000$ /микролитър брой на левкемични бласти в периферната кръв, трябва да се приложи лечение с дексаметазон (да не надвишава 24 mg/дневно).

MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

При обмисляне на използването на BLINCYTO като лечение за MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, количествено определяемата MRD трябва да бъде потвърдена с валидиран тест с минимална чувствителност 10^{-4} (вж. точка 5.1). Трябва да се извърши клинично изследване на MRD, независимо от избора на техника, от квалифицирана лаборатория, запозната с техниката, като се спазват установените технически указания.

Пациентите могат да получат 1 цикъл индукционна терапия, последвана от най-много 3 допълнителни цикъла консолидиращо лечение с BLINCYTO. Единичният цикъл на индукционно или консолидиращо лечение с BLINCYTO е 28 дни (4 седмици) непрекъсната интравенозна инфузия, последвана от 14-дни (2-седмичен) интервал без лечение (общо 42 дни). По-голямата част от пациентите с отговор към блинатумомаб постигат отговор след 1 цикъл (вж. точка 5.1). Поради това, потенциалната полза и рисковете, свързани с продължаване на терапията при пациентите, при които не се наблюдава хематологично и/или клинично подобрене след 1 терапевтичен цикъл, трябва да бъдат оценени от лекуващия лекар.

Препоръчителна доза (при пациенти с тегло най-малко 45 kg):

Цикъл(ли) на лечение	
Индукционен цикъл 1	
Дни 1-28	Дни 29-42
28 µg/ден	14-дневен интервал без лечение
Консолидиращи цикли 2-4	
Дни 1-28	Дни 29-42
28 µg/ден	14-дневен интервал без лечение

Премедикация и допълнителни препоръки за лекарствата

Преднизон 100 mg интравенозно или еквивалент (напр. дексаметазон 16 mg) трябва да се приложи 1 час преди започване на всеки цикъл на лечение с BLINCYTO.

Препоръчва се употреба на антипиретици (напр. парацетамол), за да се намали пирексията през първите 48 часа от всеки цикъл на лечение.

Препоръчва се интратекална химиотерапевтична профилактика преди и по време на лечението с BLINCYTO, за да се предотврати рецидив на ОЛЛ в централната нервна система.

Коригиране на дозата

При пациентите с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ и пациентите с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, получаващи BLINCYTO, трябва да се обмисли прекратяване на BLINCYTO временно или окончателно в зависимост от случая при поява на следните тежки (степен 3) или животозастрашаващи (степен 4) прояви на токсичност (вж. точка 4.4): синдром на освобождаване на цитокини, синдром на туморен разпад, неврологична токсичност, повишени чернодробни ензими и всяка друга клинично значима токсичност.

Ако прекъсването на лечението след нежелана реакция не е по-дълго от 7 дни, продължете същия цикъл до общо 28 дни на инфузия, включително дните преди и след прекъсването в този цикъл. Ако прекъсването поради нежелана реакция е по-дълго от 7 дни, започнете нов цикъл. Ако токсичността продължава повече от 14 дни, прекратете окончателно приложението на BLINCYTO, освен ако не е описано по различен начин в таблицата по-долу.

Токсичност	Степен*	Действия при пациенти с тегло, по-голямо или равно на 45 kg	Действия при пациенти с тегло под 45 kg
Синдром на освобождаване на цитокини, синдром на туморен разпад	Степен 3	Прекъснете BLINCYTO до отзвучаване на токсичността, след което започнете отново с доза 9 µg/ден. Увеличете до 28 µg/ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови.	Прекъснете BLINCYTO до отзвучаване на токсичността, след което започнете отново с доза 5 µg/m ² /ден. Увеличете до 15 µg/m ² /ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови.
	Степен 4	Преустановете BLINCYTO окончателно.	Преустановете BLINCYTO окончателно.
Неврологична токсичност	Гърчове	Преустановете BLINCYTO окончателно, ако се появи повече от един гърч.	Преустановете BLINCYTO окончателно, ако се появи повече от един гърч.
	Степен 3	Прекъснете BLINCYTO до достигане на не повече от степен 1 (лека) за най-малко 3 дни, след което започнете отново BLINCYTO с доза 9 µg/ден. Повишете дозата до 28 µg/ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови. За възобновяване на лечението направете премедикация с доза дексаметазон 24 mg. След това намалявайте дексаметазон на стъпки в продължение на 4 дни. Ако токсичност настъпи при 9 µg/ден или за отзвучаването на токсичността са необходими повече от 7 дни, преустановете окончателно BLINCYTO.	Прекъснете BLINCYTO до достигане на не повече от степен 1 (лека) за най-малко 3 дни, след което започнете отново BLINCYTO с доза 5 µg/m ² /ден. Увеличете до 15 µg/m ² /ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови. Ако настъпи токсичност при 5 µg/m ² /ден или за отзвучаването на токсичността са необходими повече от 7 дни, преустановете BLINCYTO окончателно.
	Степен 4	Преустановете BLINCYTO окончателно.	Преустановете BLINCYTO окончателно.
Повишени чернодробни ензими	Степен 3	Ако е клинично значимо, прекъснете BLINCYTO до достигане на не повече от степен 1 (лека), след това започнете отново BLINCYTO с доза 9 µg/ден. Увеличете до 28 µg/ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови.	Ако е клинично значимо, прекъснете BLINCYTO до достигане на не повече от степен 1 (лека), след това започнете отново BLINCYTO с доза 5 µg/m ² /ден. Увеличете до 15 µg/m ² /ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови.
	Степен 4	Обмислете окончателно преустановяване на BLINCYTO.	Обмислете окончателно преустановяване на BLINCYTO.
Други клинично значими (както е определено от лекуващия лекар) нежелани реакции	Степен 3	Прекъснете BLINCYTO до достигане на не повече от степен 1 (лека), след което започнете отново BLINCYTO с доза 9 µg/ден. Увеличете до 28 µg/ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови.	Прекъснете BLINCYTO до достигане на не повече от степен 1 (лека), след което започнете отново BLINCYTO с доза 5 µg/m ² /ден. Увеличете до 15 µg/m ² /ден след 7 дни, ако токсичността не се възобнови.
	Степен 4	Обмислете окончателно преустановяване на BLINCYTO.	Обмислете окончателно преустановяване на BLINCYTO.

* Въз основа на Общите критерии за терминология на нежеланите реакции (CTCAE) на NCI версия 4,0. Степен 3 са тежки, а степен 4 са животозастрашаващи.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), вижте точка 5.1. Има ограничен опит с BLINCYTO при пациенти на ≥ 75 годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Въз основа на фармакокинетични анализи, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на BLINCYTO не са изследвани при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетични анализи, не се очаква влияние на експозицията на блинатумомаб върху изходната чернодробна функция и не е необходимо коригиране на началната доза (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на BLINCYTO не са изследвани при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на BLINCYTO при деца на възраст < 1 година все още не са установени. Липсват данни за деца на възраст < 7 месеца. Наличните понастоящем данни при деца са описани в точки 4.8 и 5.1.

Начин на приложение

BLINCYTO е за интравенозно приложение.

За указания относно работата и приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Приложете BLINCYTO като непрекъсната интравенозна инфузия с постоянна скорост, с помощта на инфузионна помпа за период до 96 часа. Помпата трябва да бъде програмируема, заключваща се, нееластомерна и да има аларма.

Началният обем (270 ml) е по-голям от обема, който ще се приложи на пациента (240 ml) предвид подготовката на интравенозната система и за гарантиране, че пациентът ще получи пълната доза BLINCYTO.

Влейте приготвения краен инфузионен разтвор BLINCYTO съгласно указанията върху етикета на приготвения от аптеката инфузионен сак при една от следните постоянни скорости на вливане:

- Скорост на инфузия 10 ml/час с продължителност 24 часа
- Скорост на инфузия 5 ml/час с продължителност 48 часа
- Скорост на инфузия 3,3 ml/час с продължителност 72 часа
- Скорост на инфузия 2,5 ml/час с продължителност 96 часа

Приложете приготвения краен инфузионен разтвор BLINCYTO с помощта на интравенозна система, която има стерил, апиrogenен, вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер на порите 0,2 микрометра.

Важна забележка: Не промивайте инфузионната система, особено при смяна на инфузионните сакове BLINCYTO. Промиването, при смяната на саковете или при завършване на инфузията може да доведе до превишаване на дозата и последващи усложнения. При прилагане посредством многоканален интравенозен катетър, BLINCYTO трябва да се влива през един определен канал.

Изборът на продължителност на инфузията трябва да се извърши от лекуващия лекар като се има предвид честотата на смяна на инфузионния сак и теглото на пациента. Целевата терапевтична доза на BLINCYTO, която се доставя, не се променя.

Смяна на инфузионния сак

Инфузионният сак трябва да се сменя най-малко веднъж на всеки 96 часа от медицински специалист поради съображения за стерилност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Неврологични събития

Наблюдавани са неврологични събития, включително събития с летален изход. Неврологични събития от степен 3 (СТСАЕ версия 4,0) или по-висока (тежки или животозастрашаващи) след началото на приложение на блинатумомаб включват енцефалопатия, гърчове, нарушения на речта, нарушения в съзнанието, обърканост и дезориентация, и нарушения в координацията и равновесието. При пациентите, които са имали неврологично събитие, медианата на времето до първото събитие е в рамките на първите 2 седмици от лечението, и по-голямата част от събитията отшумяват след прекъсване на лечението и рядко водят до преустановяване на лечението с BLINCYTO.

Пациентите в старческа възраст могат да бъдат по-податливи към сериозни неврологични събития, като например когнитивно разстройство, енцефалопатия и обърканост.

Пациенти с анамнеза за неврологични признаци и симптоми (като замайване, хипоестезия, хипорефлексия, тремор, дизестезия, парестезия и нарушения на паметта) показват по-висока честота на неврологични събития (като тремор, замайване, състояние на обърканост, енцефалопатия и атаксия). При тези пациенти, медианата на времето до първото неврологично събитие е в рамките на първия цикъл на лечение.

Има ограничен опит при пациенти с анамнеза или наличие на клинично значима патология от страна на ЦНС (напр. епилепсия, гърчове, парези, афазия, инсулт, тежки мозъчни увреждания, деменция, болест на Паркинсон, заболяване на малкия мозък, органичен мозъчен синдром и психоза), тъй като те са били изключени от клиничните проучвания. Има възможност за по-висок риск от неврологични събития в тази популация. Потенциалната полза от лечението трябва внимателно да се прецени спрямо риска от неврологични събития и трябва да се подхожда внимателно при прилагането на BLINCYTO при тези пациенти.

Има ограничен опит с блинатумомаб при пациенти с доказана активна ОЛЛ в ЦНС или в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ). Въпреки това, пациентите са били лекувани с блинатумомаб в клинични изпитвания след изчистване на бластите в ГМТ с директна терапия в ЦНС (като интратекална химиотерапия). Следователно, след като ГМТ веднъж се изчисти, може да се започне лечение с BLINCYTO.

Препоръчва се да се извършва неврологичен преглед на пациентите преди започване на терапия с BLINCYTO и тези пациенти да се наблюдават клинично за признаци и симптоми на неврологични събития (напр. чрез тест с писане). Лечението на тези признаци и симптоми до преминаването им може да изисква временно прекъсване или окончателно преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.2). В случай на гърч се препоръчва вторична профилактика с подходящи антиконвулсанти (напр. леветирацетам).

Инфекции

При пациенти, приемащи блинатумомаб са наблюдавани тежки инфекции, включително сепсис, пневмония, бактериемия, опортюнистични инфекции и инфекции на мястото на катетъра, като някои са били животозастрашаващи или с летален изход. Възрастни пациенти с функционален статус 2 според Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) на изходно ниво са имали по-висока честота на тежки инфекции, в сравнение с пациентите с функционален статус < 2 по ECOG. Има ограничен опит с BLINCYTO при пациенти с активна неконтролирана инфекция.

Пациентите, които получават BLINCYTO трябва да се наблюдават клинично за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват по подходящ начин. Лечението на инфекциите може да изисква временно прекъсване или преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.2).

Синдром на освобождаване на цитокини и реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS), който може да бъде животозастрашаващ или летален (степен ≥ 4) при пациенти, приемащи BLINCYTO (вж. точка 4.8).

Сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат признаци и симптоми на CRS включват пирексия, астения, главоболие, хипотония, повишен общ билирубин и гадене; нечесто тези събития са довели до преустановяване на BLINCYTO. Медианата на времето до поява на CRS събитие е 2 дни. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тези събития.

Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) и синдром на нарушена капилярна пропускливост (capillary leak syndrome, CLS, напр. хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация) се свързват често със CRS (вж. точка 4.8). Пациентите, които имат синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се лекуват своевременно.

Хемофагоцитна хистиоцитоза/синдром на активиране на макрофагите (macrophage activation syndrome, MAS) се съобщават нечесто при CRS.

Реакциите, свързани с инфузията, могат да бъдат клинично неразличими от прояви на CRS (вж. точка 4.8). Реакциите, свързани с инфузията като цяло са бързи, настъпват в рамките на първите 48 часа след началото на инфузията. При някои пациенти се съобщава за забавено начало на реакциите, свързани с инфузията или в по-късните цикли. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции, свързани с инфузията, особено по време на началото на първия и втория цикъл на лечение и да се лекуват подходящо. Препоръчва се употреба на антипиретик (напр. парацетамол), за да спомогне за намаляване на пирексията през първите 48 часа на всеки цикъл. За да се намали рискът от CRS, важно е BLINCYTO да се започне (цикъл 1, дни 1-7) с препоръчителната начална доза, посочена в точка 4.2.

Лечението на тези събития може да налага временно прекъсване или преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.2).

Синдром на туморен разпад

При пациенти, приемащи BLINCYTO е наблюдаван синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS), който може да бъде животозастрашаващ или летален (степен ≥ 4).

Трябва да се използват подходящи профилактични мерки, включително агресивна хидратация и антихиперурикемично лечение (като например алопуринол или расбуриказа) за предотвратяване и лечение на TLS по време на терапията с BLINCYTO, особено при пациенти с по-висока левкоцитоза или с висок туморен товар. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на TLS, включително бъбречна функция и баланс на течностите през първите 48 часа след първата инфузия. В клиничните изпитвания, пациенти с умерено бъбречно увреждане показват повишена честота на TLS, в сравнение с пациенти с леко бъбречно увреждане или нормална бъбречна функция. Лечението на тези събития може да налага временно прекъсване или преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.2).

Неутропения и фебрилна неутропения

Наблюдавани са неутропения и фебрилна неутропения, включително животозастрашаващи случаи, при пациенти, приемащи BLINCYTO. Лабораторните показатели (включително, но не само брой на белите кръвни клетки и абсолютен брой на неутрофилите) трябва да се следят редовно по време на инфузията с BLINCYTO, особено през първите 9 дни на първия цикъл, и да се лекуват подходящо.

Повишени чернодробни ензими

Лечението с BLINCYTO се свързва с преходно повишаване на чернодробните ензими. По-голямата част от събитията са наблюдавани в рамките на първата седмица от началото на лечението и не изискват прекъсване или преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.8).

Трябва да се извършва наблюдение на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST), гама-глутамил трансферазата (GGT) и общия билирубин в кръвта преди началото и по време на лечението с BLINCYTO, особено през първите 48 часа на първите 2 цикъла. Лечението на тези събития може да налага временно прекъсване или преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.2).

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, животозастрашаващ или летален, при пациенти, приемащи BLINCYTO в клинични проучвания и при постмаркетинговата употреба. Висока доза кортикостероидна терапия в някои случаи може да допринесе за появата на панкреатит.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на панкреатит. Оценката на пациента може да включва физикален преглед, лабораторно изследване на серумната амилаза и серумната липаза и образно изследване на корема, като ултразвук и други подходящи диагностични методи. При лечението на панкреатит може да се наложи временно прекъсване или преустановяване на BLINCYTO (вж. точка 4.2).

Левкоенцефалопатия, включително прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Наблюдавани са образни промени при ядрено магнитен резонанс (ЯМР) на главата, показващи левкоенцефалопатия при пациенти, получаващи BLINCYTO, особено при пациенти с предшествашо лечение с облъчване на главата и антилевкемична химиотерапия (включително системно приложение на висока доза метотрексат или интратекално приложение на цитарабин). Клиничното значение на тези образни промени не е известно.

Поради възможността за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми. В случай на подозрителни събития, трябва да се помисли за консултация с невролог, ЯМР на главата и изследване на гръбначно-мозъчната течност (ГМТ), вижте точка 4.8.

Рецидив, отрицателен за CD19

Съобщава се за прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за CD19, при пациенти с рецидив, получаващи BLINCYTO. Трябва да се обръща особено внимание на оценката на експресията на CD19 по време на изследването на костния мозък.

Промяна на клетъчната линия от ОЛЛ на остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Рядко се съобщава за промяна на клетъчната линия от ОЛЛ на ОМЛ при пациенти с рецидив, получаващи BLINCYTO, включително при пациенти без имунофенотипни и/или цитогенетични аномалии при първоначалното поставяне на диагнозата. Всички пациенти с рецидив трябва да бъдат наблюдавани за наличие на ОМЛ.

Имунизации

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с BLINCYTO не е изследвана. Не се препоръчва ваксиниране с живи вирусни ваксини най-малко 2 седмици преди началото на лечението с BLINCYTO, по време на лечението и до възстановяване на В-лимфоцитите до нормалните стойности след последния цикъл на лечение.

Поради потенциала за намаляване броя на В-клетките при новородени след експозиция на блинатумомаб по време на бременността, новородените трябва да се наблюдават за изчерпване на В-клетките и ваксинациите с живи вирусни ваксини трябва да се отложат, докато броят на В-клетките на бебето се възстанови (вж. точка 4.6).

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и за най-малко 48 часа след лечението с BLINCYTO (вж. точка 4.6).

Лекарствени грешки

Наблюдавани са лекарствени грешки с BLINCYTO. Много е важно да се спазват стриктно указанията за приготвяне (включително реконституиране и разреждане) и приложение, за да се намалят до минимум лекарствените грешки (включително недостатъчна доза и предозиране) (вж. точка 4.2).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за 24 часова инфузия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Резултатите от *in vitro* тест в човешки хепатоцити показва, че блинатумомаб не повлиява CYP450 ензимната активност.

Началото на лечението с BLINCYTO причинява преходно освобождаване на цитокини през първите дни от лечението, което може да потисне CYP450 ензимите. През това време пациентите, приемащи лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, които са субстрати на CYP450 и транспортери, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции (напр.

варфарин) или лекарствени концентрации (напр. циклоспорин). Дозата на едновременно приемания лекарствен продукт трябва да се коригира, ако е необходимо.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и за най-малко 48 часа след лечението с блинатумоаб (вж. точка 4.4).

Бременност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с блинатумоаб. При изпитване за токсичност върху ембриофеталното развитие, проведено при мишки, мишата сурогатна молекула преминава през плацентата и не предизвиква ембриотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Наблюдавано е очакваното изчерпване на В- и Т-клетките при бременни мишки, но хематологичните ефекти върху плода не са оценявани.

Няма данни от употребата на блинатумоаб при бременни жени.

Блинатумоаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.

В случай на експозиция по време на бременност, може да се очаква намаляване на броя на В-клетките при новородени поради фармакологичните свойства на продукта. Поради това, новородените трябва да се наблюдават за изчерпване на В-клетките и ваксинациите с живи вирусни ваксини трябва да се отложат, докато броят на В-клетките на бебето се възстанови (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали блинатумоаб или метаболитите се екскретират в кърмата. Въз основа на фармакологичните свойства, не може да се изключи риск за кърмачето. Следователно, като предпазна мярка кърменето е противопоказано по време на и за най-малко 48 часа след лечението с блинатумоаб.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на блинатумоаб върху фертилитета. При 13-седмични проучвания за токсичност с миша сурогатна молекула, няма нежелани ефекти върху мъжките или женските репродуктивни органи при мишки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Блинатумоаб повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Могат да се наблюдават обърканост и дезориентация, нарушения в координацията и равновесието, риск от гърчове и нарушения в съзнанието (вж. точка 4.4). Поради потенциала за неврологични събития, пациентите, получаващи блинатумоаб трябва да се въздържат от шофиране, извършване на опасни дейности като шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини, докато се прилага блинатумоаб. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че могат да получат неврологични събития.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са били установени в клинични изпитвания при пациенти с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (N = 1 045).

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да настъпят по време на лечението с блинатумомаб включват: инфекции (22,6%), неврологични събития (12,2%), неутропения/фебрилна неутропения (9,1%), синдром на освобождаване на цитокини (2,7%) и синдром на туморен разпад (0,8%).

Най-честите нежелани реакции са: пирексия (70,8%), инфекции – неуточнен патоген (41,4%), реакции, свързани с инфузията (33,4%), главоболие (32,7%), гадене (23,9%), анемия (23,3%), тромбоцитопения (21,6%), оток (21,4%), неутропения (20,8%), фебрилна неутропения (20,4%), диария (19,7%), повръщане (19,0%), обрив (18,0%), повишени чернодробни ензими (17,2%), кашлица (15,0%), нарушения, свързани с бактериална инфекция (14,1%), тремор (14,1%), синдром на освобождаване на цитокини (13,8%), левкопения (13,8%), запек (13,5%), понижени имуноглобулини (13,4%), нарушения, свързани с вирусна инфекция (13,3%), хипотония (13,0%), болка в гърба (12,5%), втрисане (11,7%) коремна болка (10,6%), тахикардия (10,6%), безсъние (10,4%), болка в крайник (10,1%) и нарушения, свързани с гъбична инфекция (9,6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите честота са определени от действителната честота, съобщена за всяка нежелана реакция в клинични изпитвания при пациенти с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (N = 1 045). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Инфекции и инфестации	Бактериални инфекции ^{а, б} Вирусни инфекции ^{а, б} Инфекции - неуточнени патогени ^{а, б}	Сепсис Пневмония Гъбични инфекции ^{а, б}	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения Анемия ¹ Неутропения ² Тромбоцитопения ³ Левкопения ⁴	Левкоцитоза ⁵ Лимфопения ⁶	Лимфаденопатия Хемофагоцитна хистиоцитоза
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини ^а	Свръхчувствителност	Цитокинова буря
Нарушения на метаболизма и храненето		Синдром на туморен разпад	
Психични нарушения ^а	Безсъние	Състояние на обърканост Дезориентация	

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Нарушения на нервната система ^a	Главоболие Тремор	Енцефалопатия Афазия Парестезия Гърчове Когнитивно разстройство Нарушения на паметта Замаяност Сънливост Хипоестезия Нарушение на черепно-мозъчните нерви ^b Атаксия	Нарушения в говора
Сърдечни нарушения	Тахикардия ⁷		
Съдови нарушения	Хипотония ⁸ Хипертония ⁹	Зачервяване на лицето	Синдром на нарушена капилярна пропускливост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Диспнея Продуктивна кашлица Дихателна недостатъчност Хрипове	Задух при усилие Остра дихателна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария Повръщане Запек Коремна болка		Панкреатит ^a
Хепатобилиарни нарушения		Хипербилирубинемия ^{a, 10}	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹¹		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба Болка в крайник	Болка в костите	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия ¹² Втрисане Оток ¹³	Болка в гръдния кош ¹⁴ Болка	
Изследвания	Повишени чернодробни ензими ^{a, 15} Намалени имуноглобулини ¹⁶	Повишаване на теллото Повишена алкална фосфатаза	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията ¹⁷		

^a Допълнителна информация е предоставена в „Описание на избрани нежелани реакции”.

^b MedDRA групови термини на високо ниво (MedDRA версия 23,0).

Термините за събитията, които представляват една и съща медицинска концепция или заболяване са групирани заедно и са съобщени като единична нежелана реакция в таблицата по-горе.

Термините, отнасящи се за съответната нежелана реакция са посочени по-долу:

- ¹ „Анемия“ включва „анемия“ и „намален хемоглобин“.
- ² „Неутропения“ включва „неутропения“ и „намален брой неутрофили“.
- ³ „Тромбоцитопения“ включва „намален брой на тромбоцитите“ и „тромбоцитопения“.
- ⁴ „Левкопения“ включва „левкопения“ и „намален брой на белите кръвни клетки“.
- ⁵ „Левкоцитоза“ включва „левкоцитоза“ и „повишен брой на белите кръвни клетки“.
- ⁶ „Лимфопения“ включва „намален брой лимфоцити“ и „лимфопения“.
- ⁷ „Тахикардия“ включва „синусова тахикардия“, „суправентрикуларна тахикардия“, „тахикардия“, „атриална тахикардия“ и „вентрикуларна тахикардия“.
- ⁸ „Хипотония“ включва „понижено кръвно налягане“ и „хипотония“.
- ⁹ „Хипертония“ включва „повишено кръвно налягане“ и „хипертония“.
- ¹⁰ „Хипербилирубинемия“ включва „повишен билирубин в кръвта“ и „хипербилирубинемия“.
- ¹¹ „Обрив“ включва „еритем“, „обрив“, „еритематозен обрив“, „генерализиран обрив“, „макулозен обрив“, „макуло-папулозен обрив“, „сърбящ обрив“, „обрив на мястото на катетъра“, „пустулозен обрив“, „генитален обрив“, „папулозен обрив“ и „везикулозен обрив“.
- ¹² „Пирексия“ включва „повишена телесна температура“ и „пирексия“.
- ¹³ „Оток“ включва „оток на костния мозък“, „периорбитален оток“, „оток на клепача“, „оток на окото“, „оток на устните“, „оток на лицето“, „локализиран оток“, „генерализиран оток“, „оток“, „периферен оток“, „оток на мястото на инфузията“, „едематозен бъбрек“, „оток на скротума“, „генитален оток“, „пулмонален оток“, „ларингеален оток“, „ангиоедем“, „периорален оток“, „лимфедем“.
- ¹⁴ „Болка в гръдния кош“ включва „дискомфорт в гръдния кош“, „болка в гърдите“, „мускулно-скелетна болка в гръдния кош“ и „болка в гърдите, която не е от сърдечен произход“.
- ¹⁵ „Повишени чернодробни ензими“ включва „повишена аланин аминотрансфераза“, „повишена аспаргат аминотрансфераза“, „повишена гама-глутамилтрансфераза“, „повишени чернодробни ензими“, „повишени чернодробни функционални показатели“ и „повишени трансминази“.
- ¹⁶ „Намалени имуноглобулини“ включва „понижен имуноглобулин G в кръвта“, „понижен имуноглобулин A в кръвта“, „понижен имуноглобулин M в кръвта“, „намалени глобулини“, „хипогамаглобулинемия“, „хипоглобулинемия“ и „понижени имуноглобулини“.
- ¹⁷ „Реакции, свързани с инфузията“ е комбиниран термин, който включва термина „реакция, свързана с инфузията“ и следните събития, настъпващи през първите 48 часа от инфузията и продължаващи ≤ 2 дни: пирексия, синдром на освобождаване на цитокини, хипотония, миалгия, остро бъбречно увреждане, хипертония, обрив, тахипнея, подуване на лицето, оток на лицето и еритематозен обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Неврологични събития

В рандомизираното клинично изпитване фаза III (N = 267) и клиничното изпитване фаза II с едно рамо (N = 189) при пациентите с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, лекувани с BLINCYTO, 66,0% от пациентите са имали една или повече неврологични нежелани реакции (включително психични нарушения), засягащи предимно ЦНС. Сериозни и степен ≥ 3 неврологични нежелани реакции са наблюдавани съответно при 11,6% и 12,1% от пациентите, от които най-честите сериозни нежелани реакции са енцефалопатия, тремор, афазия и състояние на обърканост. По-голямата част от неврологичните събития (80,5%) са били клинично обратими и са отшумяли след прекъсване на BLINCYTO. Медианата на времето до първото събитие е в рамките на първите 2 седмици от лечението. Съобщен е един случай на енцефалопатия с летален изход в по-ранно клинично изпитване фаза II с едно рамо.

Неврологични събития се съобщават при 62,2% от възрастните пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома (N = 45). Сериозни и степен ≥ 3 неврологични събития се съобщават при 13,3%, всяко при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома.

Неврологични събития се съобщават при 71,5% от възрастните пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (N = 137), 22,6% от пациентите получават сериозни събития. Съобщени са събития съответно степен ≥ 3 и степен ≥ 4 при 16,1% и 2,2% от възрастните пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.

За клиничното лечение на неврологичните събития вижте точка 4.4.

Инфекции

Съобщавани са животозастрашаващи или с летален изход (степен ≥ 4) вирусни, бактериални и гъбични инфекции при пациенти, лекувани с BLINCYTO. Освен това, в клиничното изпитване фаза II е наблюдавано реактивиране на вирусна инфекция (напр. Polyoma (BK)) при възрастни с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома. Пациентите с рецидивирала или рефрактерна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, с функционален статус 2 по ECOG на изходно ниво са имали по-висока честота на тежки инфекции, в сравнение с пациентите с функционален статус < 2 по ECOG. За клиничното лечение на инфекциите, вижте точка 4.4.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

В рандомизираното клинично изпитване фаза III (N = 267) и клиничното изпитване фаза II с едно рамо (N = 189) при пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, лекувани с BLINCYTO, 14,7% от пациентите получават CRS. Сериозни реакции, свързани с CRS, са съобщени при 2,4% от пациентите с медиана на времето до поява 2 дни.

Синдром на освобождаване на цитокини се съобщава при 8,9% от възрастните пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома, (N = 45), 2,2% от пациентите получават сериозни събития. Не се съобщават събития степен ≥ 3 или ≥ 4 .

Синдром на освобождаване на цитокини се съобщава при 2,9% от възрастните пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (N = 137). Степен 3 и сериозни събития се съобщават при 1,5% от възрастните пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ; не се съобщава за събития степен ≥ 4 .

Синдром на нарушена капилярна пропускливост се наблюдава при 1 пациент в клинично изпитване фаза II при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, и 1 пациент в клинично изпитване фаза II при възрастни пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ. Синдром на нарушена капилярна пропускливост не се наблюдава при възрастни пациенти в клинично изпитване фаза II при пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома.

За клиничното лечение на CRS, вижте точка 4.4.

Повишени чернодробни ензими

В рандомизираното клинично изпитване фаза III (N = 267) и клиничното изпитване фаза II с едно рамо (N = 189) при пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, лекувани с BLINCYTO, при 22,4% от пациентите се съобщава за повишени чернодробни ензими и свързани с това признаци/симптоми. Сериозни нежелани реакции и нежелани реакции степен ≥ 3 (като повишена ALT, повишена AST и повишен билирубин в кръвта) са наблюдавани съответно при 1,5% и 13,6% от пациентите. Медианата на времето до поява на първото събитие е 4 дни от началото на лечението с BLINCYTO.

Съобщава се за събития на повишени чернодробни ензими при 17,8% от възрастните пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома, (N = 45), 2,2% от пациентите получават сериозни събития. Съобщава се съответно за събития от степен ≥ 3 и степен ≥ 4 при 13,3% и 6,7% при възрастните пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома.

Съобщават се събития на повишени чернодробни ензими при 12,4% от възрастните пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (N = 137). Съобщава се съответно за събития степен ≥ 3 и степен ≥ 4 при 8,0% и 4,4% от възрастните пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.

Продължителността на чернодробните нежелани реакции като цяло е кратка и с бързо преминаване, често при продължително прекъсване на лечението с BLINCYTO.

За клиничното лечение на повишени чернодробни ензими вижте точка 4.4.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, животозастрашаващ или летален, при пациенти, приемащи BLINCYTO в клиничните проучвания и при постмаркетинговата употреба. Медианата на времето до поява е 7,5 дни. За клиничното лечение на панкреатит вижте точка 4.4

Левкоенцефалопатия, включително прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Има съобщения за левкоенцефалопатия. Пациенти с находки при ЯМР/КТ на главата, съответстващи на левкоенцефалопатия са имали съпътстващи сериозни нежелани реакции, включително състояние на обърканост, тремор, когнитивно разстройство, енцефалопатия и гърчове. Въпреки, че има възможност за развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), в клинични изпитвания не е съобщен потвърден случай на PML.

Педиатрична популация

BLINCYTO е оценен при педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ в изпитване фаза I/II с едно рамо за повишаване на дозата/оценка (MT103-205), в което 70 педиатрични пациенти на възраст от 7 месеца до 17 години са лекувани с препоръчителната схема на дозиране.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са пирексия (11,4%), фебрилна неутропения (11,4%), синдром на освобождаване на цитокини (5,7%), сепсис (4,3%), инфекция, свързана с устройството (4,3%), предозиране (4,3%), гърч (2,9%), дихателна недостатъчност (2,9%), хипоксия (2,9%), пневмония (2,9%) и мултиорганна недостатъчност (2,9%).

Нежеланите реакции при педиатрични пациенти, лекувани с BLINCYTO, са сходни по вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани по-често ($\geq 10\%$ разлика) в педиатричната популация, в сравнение с популацията на възрастните пациенти, са анемия, тромбоцитопения, левкопения, пирексия, реакции, свързани с инфузията, повишаване на теллото и хипертония.

Видът и честотата на нежеланите реакции са сходни в различните педиатрични подгрупи (пол, възраст и географски регион).

При доза, по-висока от препоръчителната доза в проучване MT103-205, е наблюдаван случай на сърдечна недостатъчност с летален изход при животозастрашаващ синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и синдром на туморен разпад (TLS), вижте точка 4.4.

BLINCYTO е оценен и при педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ в рандомизирано, контролирано, отворено проучване фаза III (20120215), в което 54 пациенти на възраст от 1 до 18 години са лекувани с препоръчителната схема на прилагане за първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ. Профилът на безопасност на BLINCYTO в проучване 20120215 е консистентен с този при проучваната педиатрична популация с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.

Други специални популации

Има ограничен опит с BLINCYTO при пациенти ≥ 75 годишна възраст. Като цяло, безопасността е била сходна между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и пациенти на възраст под 65 години, лекувани с BLINCYTO. Все пак, пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към сериозни неврологични събития, като когнитивно разстройство, енцефалопатия и обърканост.

Пациенти в старческа възраст с MRD положителна ОЛЛ, лекувани с BLINCYTO, може да са с повишен риск от хипогамаглобулинемия в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се нивата на имуноглобулин да се мониторира при пациенти в старческа възраст по време на лечението с BLINCYTO.

Безопасността на BLINCYTO не е проучвана при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Имуногенност

В клиничните проучвания при възрастни пациенти с ОЛЛ, лекувани с BLINCYTO, по-малко от 2% са били с положителен тест за анти-блинатумомаб антитела. При по-голямата част от пациентите, които са развили анти-блинатумомаб антитела, има *in vitro* неутрализираща активност. Не са установени анти-блинатумомаб антитела в клинични изпитвания при педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ, лекувани с блинатумомаб.

Образуването на анти-блинатумомаб антитела може да повлияе фармакокинетиката на BLINCYTO.

Като цяло всички клинични данни подкрепят находката, че анти-блинатумомаб антителата не предполагат някакъв клиничен ефект върху безопасността или ефикасността на BLINCYTO.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Наблюдавани са случаи на предозиране, включително един пациент, който е получил 133-пъти по-висока от препоръчителната терапевтична доза на BLINCYTO, доставена за кратък период от време. Предозирането води до нежелани реакции, които са в съответствие с реакциите, наблюдавани при препоръчителната терапевтична доза и включват висока температура, тремор и главоболие. В случай на предозиране, инфузията трябва временно да се спре, а пациентите трябва да бъдат наблюдавани. Повторното започване на BLINCYTO в правилната терапевтична доза трябва да се извърши, когато всички прояви на токсичност преминат и не по-рано от 12 часа след прекъсване на инфузията (вж. точка 4.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX07.

Механизъм на действие

Блинатумомаб е биспецифична молекула, ангажираща Т-клетките, която се свързва специфично със CD19, експресирани по повърхността на клетките с произход от В-клетъчната линия и CD3, експресирани по повърхността на Т-клетките. Тя активира ендогенните Т-клетки чрез свързване с CD3 в Т-клетъчния рецепторен (TCR) комплекс с CD19 на доброкачествените и злокачествените В-клетки. Антитуморната активност на имунотерапията с блинатумомаб не зависи от Т-клетките, носещи специфичен TCR или от пептидните антигени, представени от раковите клетки, а е поликлонална по своето естество и е независима от човешки левкоцитен антиген (HLA) молекулите на прицелните клетки. Блинатумомаб медира образуването на цитолитичен синапс между Т-клетките и туморните клетки, освобождавайки протеолитични ензими за унищожаване на прицелните пролифериращи клетки и клетки в покой.

Блинатумомаб е свързан с преходна възходяща регулация на клетъчните адхезионни молекули, образуване на цитолитични протеини, освобождаване на възпалителни цитокини и пролиферация на Т-клетките и води до елиминиране на CD19+ клетките.

Фармакодинамични ефекти

При изпитваните пациенти е наблюдаван постоянен имунофармакодинамичен отговор. По време на непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 4 седмици, фармакодинамичният отговор се характеризира с Т-клетъчна активация и начално преразпределение, бързо изчерпване на периферните В-клетки и преходно повишение на цитокините.

Преразпределението на периферните Т-клетки (т.е. адхезия на Т-клетките към ендотела на кръвоносните съдове и/или трансмиграция в тъканите) се наблюдава след началото на инфузията с блинатумомаб или повишаването на дозата. Броят на Т-клетките първоначално намалява в рамките на 1 до 2 дни и след това се връща до изходните нива в рамките на 7 до 14 дни при повечето от пациентите. При няколко пациенти е наблюдавано повишаване на броя на Т-клетките над изходните стойности (Т-клетъчна експанзия).

При повечето пациенти, броят на периферните В-клетки бързо се понижава до неоткриваемо ниво по време на лечението в дози $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{дневно}$ или $\geq 9 \mu\text{g}/\text{дневно}$. Не се наблюдава възстановяване на броя на периферните В-клетки по време на 2-седмичния период без лечение между терапевтичните цикли. При няколко неповлияли се от лечението във високи дози пациенти е наблюдавано непълно изчерпване на В-клетките при дози $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{дневно}$ и $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{дневно}$.

При педиатрични участници не са измерени периферните лимфоцити.

Измерени са цитокините, включително IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α и IFN- γ , като най-повишени са IL-6, IL-10 и IFN- γ . Преходно повишаване на цитокините се наблюдава през първите 2 дни от началото на инфузията с блинатумомаб. Повишените нива на цитокините се връщат до изходните стойности в рамките на 24 до 48 часа по време на инфузията. В следващите цикли на лечение, покачване на цитокините се наблюдава при по-малко пациенти с по-малка интензивност, в сравнение с началните 48 часа от първия цикъл на лечение.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома

Общо 456 пациенти на възраст ≥ 18 години с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ са били с експозиция на BLINCYTO по време на клиничните проучвания фаза II и фаза III, описани по-долу.

Безопасността и ефикасността на BLINCYTO в сравнение със стандартна (SOC) химиотерапия са оценени в рандомизирано, отворено, многоцентрово изпитване фаза III (TOWER).

Подходящите за участие пациенти са били на възраст ≥ 18 години и със статус по ECOG ≤ 2 с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (наличие на $> 5\%$ бласти в костния мозък и рецидив по всяко време след алогенна HSCT, нелекуван първи рецидив с продължителност на първата ремисия < 12 месеца или рефрактерна на последната терапия).

Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават BLINCYTO или 1 от 4 предварително определени, избрани от изследователя основни схеми на SOC химиотерапия. Рандомизацията е стратифицирана по възраст (< 35 години спрямо ≥ 35 години), предшестваща спасителна терапия („да“ спрямо „не“), и предшестваща алогенна HSCT („да“ спрямо „не“), оценена по време на съгласието. Демографските и характеристиките на изходно ниво са добре балансирани между двете групи (вж. таблица 3).

Таблица 3. Демографски и характеристики на изходното ниво в изпитването фаза III (TOWER)

Характеристики	BLINCYTO (N = 271)	SOC химиотерапия (N = 134)
Възраст		
Медиана, години (мин, макс)	37 (18; 80)	37 (18, 78)
Средна, години (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 години, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Предшестваща спасителна терапия	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)
Предшестваща alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Статус по ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Статус на рефрактерност- n (%)		
Рефрактерна на индукционна терапия	46 (17,0)	27 (20,1)
Рефрактерна на спасителна терапия	87 (32,1)	34 (25,4)
Максимален брой централни/локални бласти в костния мозък - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSCT = алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

SOC = стандартно лечение

BLINCYTO е прилаган като непрекъсната интравенозна инфузия. В първия цикъл, началната доза е $9 \mu\text{g}/\text{ден}$ за седмица 1, а след това $28 \mu\text{g}/\text{дневно}$ за останалите 3 седмици. Целевата доза от $28 \mu\text{g}/\text{дневно}$ се прилага в цикъл 2 и следващите цикли, започвайки от ден 1 на всеки цикъл. Коригиране на дозата е възможно в случай на нежелани реакции. От 267 пациенти, получавали BLINCYTO, средният брой на завършените цикли на лечение е 2,0; от 109 пациенти, които са получавали SOC химиотерапия, средният брой на циклите на лечение е 1,3.

Първичната крайна точка е общата преживяемост (overall survival, OS). Медианата на OS е 4,0 месеца (95% CI: 2,9; 5,3) в рамото на SOC химиотерапия, в сравнение със 7,7 месеца (95% CI: 5,6; 9,6) в рамото на BLINCYTO. Коефициентът на риск (95% CI) е 0,71 (0,55; 0,93) в рамената на лечение е в полза на BLINCYTO, което показва 29% намаление на степента на риск в рамото на BLINCYTO (p-стойност = 0,012 (стратифициран log-rank тест)), вижте фигура 1. Подгрупите по стратификационни фактори показват съответствие в резултатите за OS.

Наблюдавани са постоянни резултати след цензуриране по време на HSCT; медианата на OS, цензурирана по време на HSCT, е 6,9 месеца (95% CI, 5,3 до 8,8) в групата на BLINCYTO и 3,9 месеца (95% CI: 2,8; 4,9) в групата на SOC (HR, 0,66; 95% CI: 0,50; 0,88; p-стойност = 0,004). Степента на смъртност след аlogenна HSCT при всички пациенти, които не са получавали антилевкемична терапия, е 10/38 (26,3%; 95% CI: 13,4; 43,1) в групата на BLINCYTO и 3/12 (25%; 95% CI: 5,5; 57,2) в групата на SOC; така степента на смъртност 100 дни след аlogenна HSCT е 4/38 (12,4%; 95% CI: 4,8%; 29,9%) в групата на BLINCYTO и 0/12 (0%; 95% CI: не е оценен) в групата на SOC. Резултатите за ефикасност от други основни крайни точки в изпитването са обобщени в таблица 4.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост

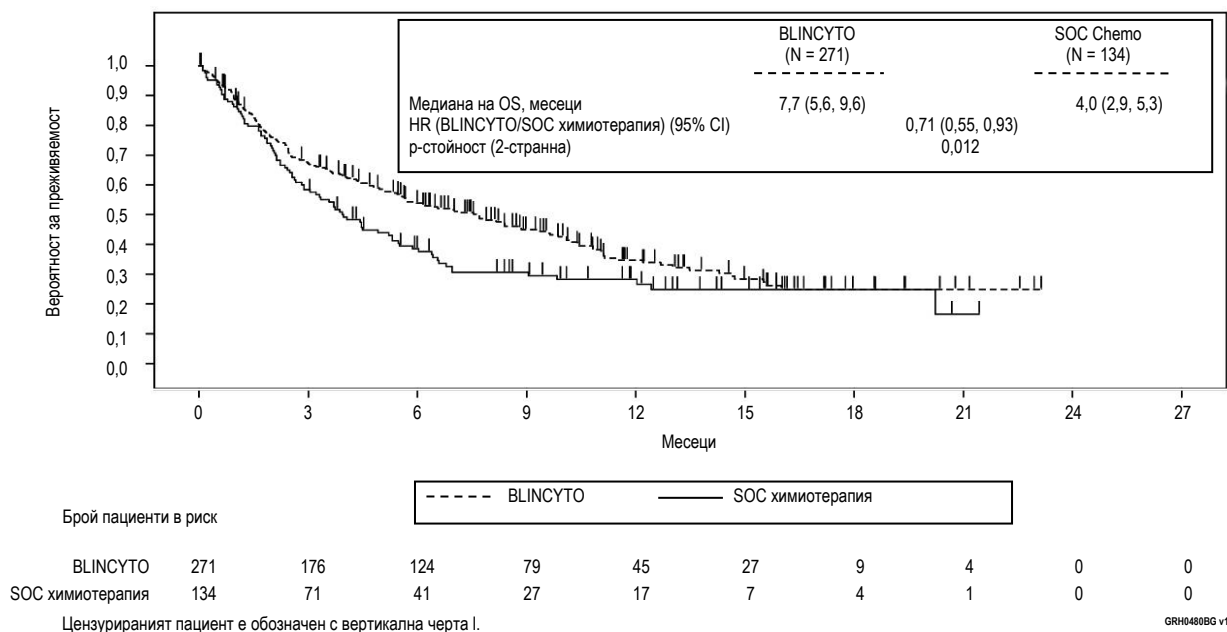


Таблица 4. Резултати за ефикасност при пациенти на възраст ≥ 18 години с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	SOC химиотерапия (N = 134)
Пълна ремисия (CR)		
CR ^a /CRi ^{*b} /Cr ^b , n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Разлика в лечението [95% CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-стойност	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Разлика в лечението [95% CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-стойност	< 0,001	
Преживяемост без събитие^c		
6-месечна оценка % [95% CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-месечна оценка % [95% CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95% CI]	0,55 (0,43; 0,71)	

	BLINCYTO (N = 271)	SOC химиотерапия (N = 134)
Продължителност на хематологичния отговор		
Медиана на времето до събитие [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^a отговор за CR/CRh*/CRi		
Пациенти, оценяеми за MRD (%) [95% CI] ^c	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Продължителност на MRD отговора-		
Медиана на времето до събитие [95% CI]		
	4,5 месеца (3,6; 9,0)	3,8 месеца (1,9; 19,0)
Алогенна HSCT след изходното ниво - n (%)		
Общо пациенти	65 (24)	32 (23,9)
Хематологични респондери (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Време до алогенна HSCT при всички трансплантирани пациенти		
Медиана на времето до събитие (интерквартилен диапазон)		
	3,7 месеца(3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 месеца (2,6; 4,3) (N = 32)
Време до алогенна HSCT при CR/CRh*/CRi респондерите		
Медиана на времето до събитие [95% CI] (KM оценка)		
	11,3 месеца (5,2; NE) (N = 119)	3,6 месеца (2,3; 7,2) (N = 33)
100-дневна смъртност след алогенна HSCT		
n/N (%), [95% CI]	4/38; 12,4% (4,8; 29,9)	0/12; 0,0% (0,0; NE)

^a CR се определя като $\leq 5\%$ бласти в костния мозък, без данни за заболяване и пълно възстановяване на броя на клетките в периферната кръв (тромбоцити $> 100\ 000/\text{микролитър}$ и абсолютен брой на неутрофилите [ANC] $> 1\ 000/\text{микролитър}$).

^b CRh* (пълна ремисия с частично хематологично възстановяване) се определя като $\leq 5\%$ бласти в костния мозък, без данни за заболяване и частично възстановяване на броя на клетките в периферната кръв (тромбоцити $> 50\ 000/\text{микролитър}$ и ANC $> 500/\text{микролитър}$).

^c CRi (пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване) се определя като $\leq 5\%$ бласти в костния мозък, без данни за заболяване и непълно възстановяване на броя на клетките в периферната кръв (тромбоцити $> 100\ 000/\text{микролитър}$ или ANC $> 1\ 000/\text{микролитър}$).

^f Времето на EFS се изчислява от момента на рандомизация до датата на оценка на болестта, показваща рецидив след постигане на CR/CRh*/CRi или смърт, което настъпи по-рано. Участниците, които не успеят да постигнат CR/CRh*/CRi в рамките на 12 седмици от началото на лечението, се считат за такива с неуспех от лечението и им се определя продължителност на EFS 1 ден.

^a MRD отговор (минимална резидуална болест) се определя като MRD чрез PCR или поточна цитометрия $< 1 \times 10^{-4}$.

^c Пациенти, които са постигнали CR/CRh*/CRi и са имали оценяемо MRD след изходната оценка.

Качество на живот, свързано със здравето

В това отворено изпитване, качеството на живот, свързано със здравето (Health related quality of life, HRQoL), съобщено от пациентите, е измерено с помощта на Въпросник за оценка на качеството на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30, EORTC QLQ-C30). В post hoc анализ на чувствителността, в сравнение със SOC, BLINCYTO системно забавя времето до клинично значимо влошаване по HRQoL (влошаване с ≥ 10 точки спрямо изходното ниво) за общ здравен статус [медиана BLINCYTO спрямо SOC: 8,1 месеца спрямо 1,0 месец; HR = 0,60 (95% CI = 0,42, 0,85)], функционални скали, скали на симптомите и отделни точки. Тъй като резултатите за качеството на живот, свързано със здравето, се основават на post hoc анализ на чувствителността, те трябва да се интерпретират внимателно.

BLINCYTO е оценяван също и в отворено, многоцентрово изпитване фаза II с едно рамо при 189 пациенти (MT103-211). Подходящите за участие пациенти са били на възраст

≥ 18 години с отрицателна за Филадельфийска хромозома рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (рецидивирала с продължителност на първа ремисия ≤ 12 месеца при първа спасяваща терапия, или рецидивирала или рефрактерна след първа спасяваща терапия, или рецидивирала в рамките на 12 месеца след алогенна HSCT, с ≥ 10% бласти в костния мозък).

Премедикацията, дозата BLINCYTO за цикъл на лечение и начинът на приложение са идентични с тези в изпитването фаза III. Пациентите са премедикирани със задължителна профилактика на гръбначно-мозъчната течност, състояща се от интратекална схема според институционални или национални ръководства в рамките на 1 седмица преди началото на лечението с BLINCYTO. BLINCYTO е прилаган като непрекъсната интравенозна инфузия. В първия цикъл, началната доза е 9 µg/ден за седмица 1, а след това 28 µg/дневно за останалите 3 седмици. Таргетната доза 28 µg/дневно се прилага в цикъл 2 и следващите цикли, започвайки от ден 1 на всеки цикъл. Коририране на дозата е възможно в случай на нежелани реакции. В лекуваната популация са включени 189 пациенти, които са получили поне 1 инфузия с BLINCYTO; средният брой на циклите при пациент е 1,6. Пациентите, които са отговорили на BLINCYTO, но по-късно са развили рецидив, са имали възможност да се подложат повторно на лечение с BLINCYTO. Сред лекуваните пациенти, медианата на възрастта е 39 години (граница: 18 до 79 години, включително 25 пациенти ≥ 65-годишна възраст), 64 от 189 (33,9%) са претърпели HSCT преди получаване на BLINCYTO, а 32 от 189 (16,9%) са получили повече от 2 предшествващи животоспасяващи терапии.

Първичната крайна точка е степента на пълна ремисия/пълна ремисия с частично хематологично възстановяване (CR/CRh*) през първите 2 цикъла на лечение с BLINCYTO. Осемдесет и един от 189 (42,9%) пациенти са постигнали CR/CRh* в рамките на първите 2 цикъла на лечение, като по-голямата част от отговорите (64 от 81) са наблюдавани през 1-вия цикъл на лечение. При популацията в старческа възраст (≥ 65 години), 11 от 25 пациенти (44,0%) са постигнали CR/CRh* в рамките на първите 2 цикъла на лечение (вж. точка 4.8 за безопасността в старческа възраст). Четирима пациенти са постигнали CR по време на циклите на консолидиращо лечение, в резултат на което кумулативната степен на CR е 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%). Тридесет и двама от 189 (17%) пациенти са били подложени на алогенна HSCT при CR/CRh*, индуцирана с BLINCYTO (вж. таблица 5).

Таблица 5. Резултати за ефикасност при пациенти на възраст ≥ 18 години с отрицателна за Филадельфийска хромозома рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (MT103-211)

	n (%) n = 189	95% CI
Пълна ремисия (CR) ¹ /Пълна ремисия с частично хематологично възстановяване (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%]
Изчистен от бласти хипопластичен или апластичен костен мозък ³	17 (9,0%)	[5,3% – 14,0%]
Частична ремисия ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Преживяемост без рецидив ⁵ (RFS) за CR/CRh*	5,9 месеца	[4,8 до 8,3 месеца]
Обща преживяемост	6,1 месеца	[4,2 до 7,5 месеца]

¹ CR се определя като наличие на ≤ 5% бласти в костния мозък, без данни за заболяване и пълно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки (тромбоцити > 100 000/микролитър и абсолютен брой на неутрофилите [ANC] > 1 000/микролитър).

² CRh* се определя като наличие на ≤ 5% бласти в костния мозък, без данни за заболяване и частично възстановяване на броя на периферните кръвни клетки (тромбоцити > 50 000/микролитър и ANC > 500/микролитър).

³ Изчистен от бласти хипопластичен или апластичен костен мозък се определя като наличие на бласти в костния мозък $\leq 5\%$, без данни за заболяване, недостатъчно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки: тромбоцити $\leq 50\,000$ /микролитър и/или ANC ≤ 500 /микролитър.

⁴ Частична ремисия се определя като наличие на бласти в костния мозък от 6% до 25% с най-малко 50% намаление от изходното ниво.

⁵ Рецидивът се определя като хематологичен рецидив (бласти в костния мозък повече от 5% след CR) или екстрамедуларен рецидив.

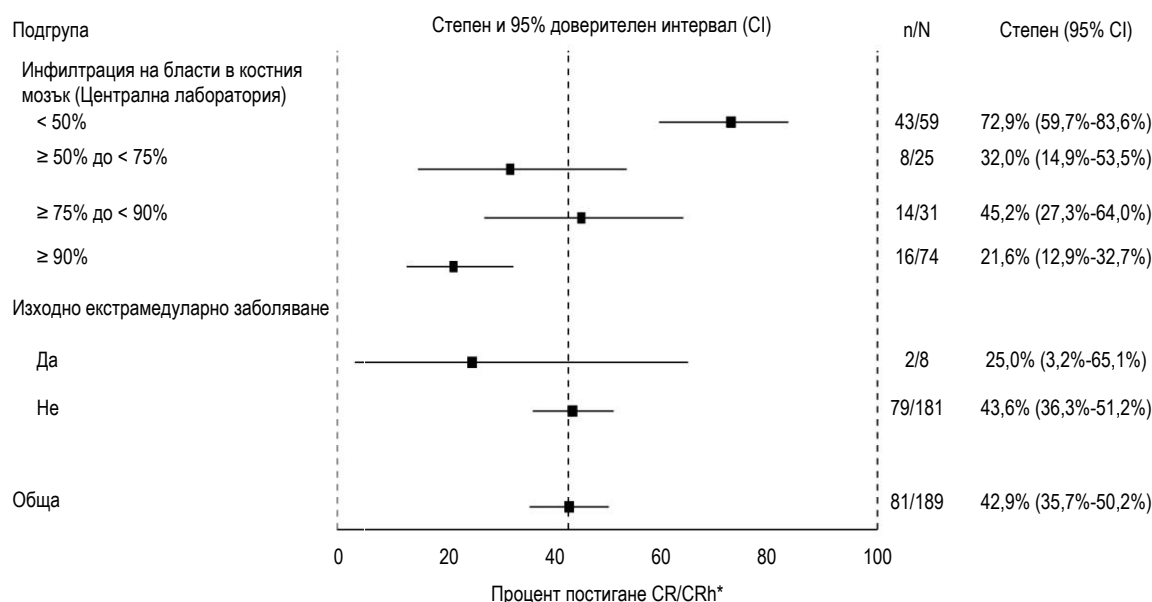
В предварително определен експлораторен анализ, 60 от 73 от оценяемите за MRD пациенти с CR/CRh* (82,2%) също са имали MRD отговор (определен като MRD чрез PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Пациентите с предшестваща алогенна HSCT са имали подобна степен на отговор като тези без предшестваща HSCT, по-старите пациенти са имали подобна степен на отговор като по-младите пациенти и не е наблюдавана съществена разлика в честотата на ремисия въз основа на броя на курсовете на предшестваща животоспасяваща терапия.

При пациенти с екстрамедуларно заболяване извън ЦНС/извън тестисите (определено като най-малко 1 лезия $\geq 1,5$ см) при скрининга (N = 8/189), степента на клиничен отговор (25% [95% CI: 3,2-65,1]) е била по-ниска, в сравнение с пациентите без данни за екстрамедуларно заболяване (N = 181, 43,6% [95% CI: 36,3-51,2]) (вж. фигура 2).

Пациентите с най-високия туморен товар, измерен чрез процентното съдържание на бластни клетки в костния мозък на изходно ниво ($\geq 90\%$) все още са имали клинично значим отговор със степен на CR/CRh* 21,6% (95% CI: 12,9 – 32,7) (вж. фигура 2). Пациентите с нисък туморен товар ($< 50\%$), са отговорили най-добре на лечението с BLINCYTO със степен на CR/CRh* 72,9% (95% CI: 59,7 – 83,6).

Фигура 2. Forest plot на степента на CR/CRh* по време на първите 2 цикъла на изпитване MT103-211 (първичен анализ)



n = брой на пациентите, постигнали CR или CRh* в първите 2 цикъла на лечение в определената подгрупа.

N = общ брой на пациентите в определената подгрупа.

Има ограничени данни при пациенти с късен първи рецидив на прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, определен като рецидив, настъпил повече от 12 месеца след първата ремисия или повече от 12 месеца след HSCT при първата ремисия. В клиничните изпитвания фаза II, 88,9% (8/9) от пациентите с късен първи рецидив, определен в отделните проучвания, са постигнали CR/CRh* в рамките на първите 2 цикъла на лечение, като 62,5% (6/9) са постигнали отговор с MRD, а

37,5% (3/9) са били подложени на алогенна HSCT след лечение с BLINCYTO. Медианата на общата преживяемост (OS) е 17,7 месеца (95% CI: 3,1 – не е оценен).

В рандомизирано, отворено, многоцентрово изпитване фаза III (TOWER), 70% (7/10) посттрансплантационни пациенти с късен първи рецидив, лекувани с BLINCYTO, в сравнение с 20% (1/5), лекувани със SOC химиотерапия, постигат CR/CRh* в рамките на първите 2 цикъла на лечение. Петдесет процента (5/10) в сравнение с 0% (0/5) постигат MRD отговор и при 20% (2/10) в сравнение с 40% (2/5) е извършена алогенна HSCT след лечение. Медианата на OS е 15,6 месеца (95% CI: 5,5 – не може да бъде оценено) за групата на BLINCYTO и 5,3 месеца (95% CI: 1,1 – не може да бъде оценено) за групата на SOC химиотерапия.

Рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, положителна за Филадельфийска хромозома, при възрастни пациенти

Безопасността и ефикасността на BLINCYTO са оценени в открито, многоцентрово изпитване фаза II с едно рамо (ALCANTARA). Пациентите, отговарящи на изискванията, са на възраст ≥ 18 години с рецидивирала или рефрактерна В-прекурсорна ОЛЛ: положителна за Филадельфийска хромозома, към поне 1 второ поколение или по-нов тирозинкиназен инхибитор (ТКИ); ИЛИ непоносимост към второ поколение ТКИ, и непоносимост или рефрактерни към иматиниб мезилат.

BLINCYTO е прилаган като непрекъсната интравенозна инфузия. В първия цикъл, началната доза е 9 $\mu\text{g}/\text{ден}$ за седмица 1, а след това 28 $\mu\text{g}/\text{дневно}$ за останалите 3 седмици. Дозата от 28 $\mu\text{g}/\text{дневно}$ се прилага в цикъл 2 и следващите цикли, започвайки от ден 1 на всеки цикъл. Коригиране на дозата е възможно в случай на нежелани реакции. Лекуваната популация включва 45 пациенти, които получават поне една инфузия с BLINCYTO; средният брой на циклите на лечение е 2,2 (вж. таблица 6 за демографските и характеристиките на изходно ниво).

Таблица 6. Демографски характеристики на изходното ниво в изпитването фаза II (ALCANTARA)

Характеристики	BLINCYTO (N = 45)
Възраст	
Медиана, години (мин, макс)	55 (23; 78)
Средна, години (SD)	52,8 (15)
≥ 65 години и < 75 години, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 години, n (%)	2 (4,4)
Мъже, n (%)	24 (53,3)
Раса, n (%)	
Азиатска	1 (2,2)
Чернокожи (или афроамериканци)	3 (6,7)
Друго	2 (4,4)
Бяла	39 (86,7)
Анамнеза на заболяването, n (%)	
Предходно лечение с ТКИ ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Предшестваща спасителна терапия	31 (61,9)
Предшестваща alloHSCT ^b	20 (44,4)
Бласти в костния мозък^b, n (%)	
$\geq 50\%$ до $< 75\%$	6 (13,3)
$\geq 75\%$	28 (62,2)

^a Брой на пациентите с неуспешен понатиниб = 23 (51,1%)

^b alloHSCT = алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

^a централна оценка

Първичната крайна точка е степен на CR/CRh* в рамките на 2 цикъла на лечение с BLINCYTO. Шестнадесет от 45 (35,6%) пациенти постигат CR/CRh* в рамките на първите 2 цикъла на лечение. От 16 пациенти с CR/CRh* в първите 2 цикъла, 12 от 14 (85,7%) пациенти с CR и 2 от 2 (100%) пациенти с CRh* също постигат MRD пълен отговор (вж. таблица 7).

Двама пациенти са постигнали CR по време на последващи цикли, в резултат на което кумулативната степен на CR е 35,6% (16/45; 95% CI: 21,9 – 51,2). Пет от 16 (31,3%) пациенти са били подложени на аlogenна HSCT при CR/CRh*, индуцирана с BLINCYTO.

Таблица 7. Резултати за ефикасност при пациенти на възраст ≥ 18 години с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), положителна за Филадельфийска хромозома, (ALCANTARA)

	N = 45
Пълна ремисия (CR) ^a /Пълна ремисия с частично хематологично възстановяване (CRh*) ^b , n (%) [95% CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^b (без CRh*), n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Хипопластичен или апластичен костен мозък без бласти (без CRi) ^r , n (%) [95% CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Частична ремисия ^d , n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Пълен MRD отговор ^c , n (%), [95% CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Медиана на преживяемост без рецидив* (RFS) за CR/CRh* [95% CI]	6,7 месеца [4,4 до NE ³]
Медиана на общата преживяемост [95% CI]	7,1 месеца [5,6 до NE ³]

^a CR се определя като $\leq 5\%$ бласти в костния мозък, без данни за заболяване и пълно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки (тромбоцити $> 100\,000$ /микролитър и абсолютен брой на неутрофилите [ANC] $> 1\,000$ /микролитър).

^b CRh* се определя като наличие на $\leq 5\%$ бласти в костния мозък, без данни за заболяване и частично възстановяване на броя на периферните кръвни клетки (тромбоцити $> 50\,000$ /микролитър и ANC > 500 /микролитър).

^b CRi (пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване) се определя като $\leq 5\%$ бласти в костния мозък, без данни за заболяване и непълно възстановяване на броя на клетките в периферната кръв (тромбоцити $> 100\,000$ /микролитър или ANC $> 1\,000$ /микролитър).

^r Изчистен от бласти хипопластичен или апластичен костен мозък се определя като наличие на бласти в костния мозък $\leq 5\%$, без данни за заболяване, недостатъчно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки: тромбоцити $\leq 50\,000$ /микролитър и/или ANC ≤ 500 /микролитър.

^d Частична ремисия се определя като наличие на бласти в костния мозък от 6% до 25% с най-малко 50% намаление от изходното ниво.

^c Пълният MRD отговор се дефинира като отсъствие на установима MRD, потвърдено чрез тест с минимална чувствителност 10^{-4} .

* Рецидивът се определя като хематологичен рецидив (бласти в костния мозък повече от 5% след CR) или екстрамедуларен рецидив.

³ NE = не е оценен.

Пациентите с по-високия туморен товар, измерен чрез процентното съдържание на бластни клетки в костния мозък на изходно ниво ($\geq 50\%$) все още са имали клинично значим отговор със степен на CR/CRh* 26,5% (95% CI: 12,9 – 44,4). Пациентите с нисък туморен товар ($< 50\%$), са отговорили най-добре на лечението с BLINCYTO със степен на CR/CRh* 63,6% (95% CI: 30,8 – 89,1). При пациентите с висок брой на белите кръвни клетки в периферна кръв ($\geq 3,0 \times 10^9/l$), степента на отговор е 27,3% (95% CI: 10,7 – 50,2), докато процентът на отговор при тези с по-нисък брой на белите кръвни клетки ($< 3,0 \times 10^9/l$) е 43,5% (95% CI: 23,2 - 65,5).

Ефектите на лечение в подгрупите за оценка (напр. статус по отношение на мутация, брой предходни ТКИ, предходен HSCT статус и рецидив без предходна HSCT) като цяло

съответстват на резултатите в цялата популация. При пациентите с T315I мутация, други мутации или допълнителни цитогенетични аномалии отговорите са със същата степен като в сравнение с тези, при които няма мутации или аномалии.

MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Безопасността и ефикасността на BLINCYTO при възрастни пациенти с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ са оценени в отворено, многоцентрово клинично изпитване фаза II с едно рамо (BLAST). Пациентите, отговарящи на изискванията, са на възраст ≥ 18 години без предходна HSCT, получили са поне 3 блока стандартно индукционно лечение за ОЛЛ, в пълна хематологична ремисия (дефинирана като $< 5\%$ бласти в костния мозък, абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1\ 000$ /микролитра, тромбоцити $\geq 50\ 000$ /микролитра и ниво на хемоглобин ≥ 9 g/dl) и имат молекулярен неуспех или молекулярен рецидив (дефиниран като MRD $\geq 10^{-3}$), вижте таблица 8. При скрининга статусът на MRD е определен от аспирации на костен мозък с използване на поточна цитометрия или полимеразна верижна реакция (PCR) при минимална чувствителност 10^{-4} въз основа на оценките на локалния център. След това централна лаборатория е потвърдила нивата на MRD чрез PCR. Окончателната интерпретация на резултатите за MRD е съгласно указанията на консорциума EuroMRD.

Таблица 8. Демографски характеристики на изходното ниво в MRD изпитване (BLAST)

Характеристики	BLINCYTO (N = 116)
Възраст	
Медиана, години (мин, макс)	45 (18, 76)
Средна, години (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 години, n (%)	15 (12,9)
Мъже, n (%)	68 (58,6)
Раса, n (%)	
Азиатска	1 (0,9)
Друга (смесена)	1 (0,9)
Бяла	102 (87,9)
Неизвестна	12 (10,3)
Анамнеза на рецидива, n (%)	
Пациенти в 1 ^{-ви} CR	75 (64,7)
Пациенти във 2 ^{-ри} CR	39 (33,6)
Пациенти в 3 ^{-ти} CR	2 (1,7)
Ниво на MRD на изходното ниво*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ и < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ и $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ и $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Под долната граница на количествено определяне	5 (4,3)
Не е известно	2 (1,7)

* Оценено централно чрез тест с минимална чувствителност 10^{-4}

BLINCYTO е прилаган като непрекъсната интравенозна инфузия. Пациентите получават BLINCYTO в постоянна доза от $15\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ /на ден (еквивалентно на препоръчителната дозировка от $28\ \mu\text{g}/\text{на ден}$) за всички цикли на лечение. Пациентите получават до 4 цикъла на лечение. Коригиране на дозата е възможно в случай на нежелани реакции. Лекуваната популация включва 116 пациенти, които са получили поне една инфузия с BLINCYTO; средният брой на завършените цикли на лечение е 1,8 (диапазон: 1 до 4).

Първичната крайна точка е частта на пациентите, които постигат пълен MRD отговор в рамките на един цикъл на лечение с BLINCYTO. Осемдесет и осем от 113 (77,9%) оценявани пациенти

постигат пълен MRD отговор след един цикъл на лечение; вижте таблица 9. Двама участници постигат пълен MRD отговор с 1 допълнителен цикъл с BLINCYTO. Степените на MRD отговор по възраст и нивото на MRD при определяне на изходното ниво по подгрупи съответстват на резултатите за общата популация. RFS при пациенти с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома за 18 месеца, цензурирани за HSCT или химиотерпия след BLINCYTO, е 54% (33%, 70%). RFS за 18 месеца при пациенти, нецензурирани за HSCT или химиотерапия след BLINCYTO е 53% (44%, 62%).

Таблица 9. Резултати за ефикасност при пациенти на възраст ≥ 18 години с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (BLAST)

Пълен MRD отговор ^a , n/N (%), [95% CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1 – 85,1]
≥ 65 години	12/15 (80,0) [51,9 - 95,7]
Пациенти в 1 ^{-ви} CR	60/73 (82,2) [71,5 - 90,2]
Пациенти във 2 ^{-ри} CR	27/38 (71,1) [54,1 - 84,6]
Пациенти в 3 ^{-ти} CR	1/2 (50,0) [1,3 - 98,7]
Продължителност на пълния MRD отговор [95% CI]	17,3 месеца [12,6 – 23,3]

^a Пълният MRD отговор се дефинира като отсъствие на установима MRD, потвърдено чрез тест с минимална чувствителност 10^{-4} .

^b Сто и тринадесет пациенти (97,4%; 113/116) са включени в набора за пълен анализ на първичната крайна точка.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на BLINCYTO в сравнение със стандартна (SOC) консолидираща химиотерапия са оценени в рандомизирано, контролирано, отворено, многоцентрово проучване (20120215). Пациентите, отговарящи на изискванията, са на възраст между 28 дни и 18 години с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, и имат $< 25\%$ бласти в костния мозък. Високорисковите пациенти са дефинирани съгласно критериите на IntReALL. Пациентите с клинично значима патология на ЦНС, изискваща лечение (напр. нестабилна епилепсия) или данни за настоящо засягане на ЦНС от ОЛЛ са изключени от проучването. Пациентите са включени и рандомизирани след индукция и 2 блока консолидираща химиотерапия.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават BLINCYTO или трети блок SOC консолидираща химиотерапия (високорискова консолидация 3, (High-risk consolidation 3) HC3). Пациентите в рамките на BLINCYTO получават един цикъл с BLINCYTO като непрекъснатата интравенозна инфузия при $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$ в продължение на 4 седмици (максималната дневна доза не трябва да превишава $28 \mu\text{g}/\text{ден}$). Коригиране на дозата е възможно в случай на нежелани реакции. Рандомизирането е стратифицирано по възраст (< 1 година, от 1 до 9 години и > 9 години), състояние на костния мозък, определено в края на втория блок консолидираща химиотерапия и статус по отношение на MRD, определен в края на индукцията (бласти $< 5\%$ с ниво на MRD $< 10^{-3}$, бласти $< 5\%$ с ниво на MRD $\geq 10^{-3}$ и бласти $\geq 5\%$ и $< 25\%$). Демографските и характеристиките на изходно ниво са добре балансирани между двете групи (вж. таблица 10). Няма участници с предходна HSCT.

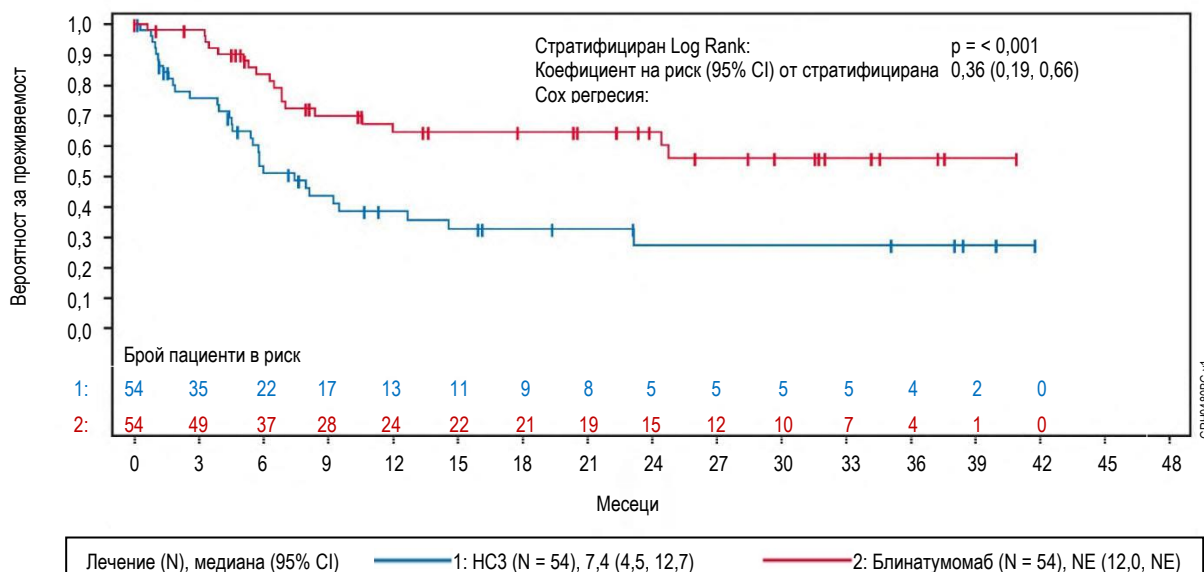
Таблица 10. Демографски характеристики на изходно ниво в проучване 20120215

Характеристики	BLINCYTO (N = 54)	SOC химиотерапия (N = 54)
Възраст, n (%)		
< 1 година	0 (0,0)	0 (0,0)
1 до 9 години	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 до 18 години	15 (27,8)	16 (29,6)
Мъже, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)

Характеристики	BLINCYTO (N = 54)	SOC химиотерапия (N = 54)
Раса, n (%)		
Коренни американски индианци или жители на Аляска	0 (0,0)	0 (0,0)
Азиатци	1 (1,9)	3 (5,6)
Чернокожи (или афроамериканци)	0 (0,0)	3 (5,6)
Коренни жители на Хавай или други острови в Тихия океан	0 (0,0)	0 (0,0)
Други	3 (5,6)	5 (9,3)
Бели	50 (92,6)	43 (79,6)
Поява и тип на каквато и да е генетична аномалия, n (%)		
Не	34 (63,0)	29 (53,7)
Да	20 (37,0)	25 (46,3)
Хипердиплоидия	6 (11,1)	6 (11,1)
Хиподиплоидия	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL пренареждане	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Друго	9 (16,7)	10 (18,5)
Екстрамедуларно заболяване при рецидив, n (%)		
Не	44 (81,5)	40 (74,1)
Да	10 (18,5)	14 (25,9)
Цитоморфология, n (%)		
Бласти < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Бласти ≥ 5% и < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Бласти ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Не може да бъде оценено	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD PCR стойност, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Време от първата диагноза до рецидив (месеци), n (%)		
< 18 месеца	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 месеца и ≤ 30 месеца	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 месеца	3 (5,6)	4 (7,4)

Първичната крайна точка е преживяемост без събитие (EFS). Проучването показва статистически значимо подобрение на EFS при пациентите, лекувани с BLINCYTO, в сравнение със SOC консолидираща химиотерапия. Ефектите на лечението в подгрупите (напр. възраст, статус по отношение на туморен товар/MRD, време от първата диагноза до рецидив) по принцип са консистентни с резултатите в общата популация. Вижте фигура 3 и таблица 11 за резултатите за ефикасност от първичния анализ от проучване 20120215.

Фигура 3. Крива на Kaplan-Meier на преживяемост без събития



CI = доверителен интервал, HC3 = високорискова консолидация 3, N = брой на пациентите в групата за анализ, NE = не е оценимо.

Таблица 11. Резултати за ефикасност при педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	SOC химиотерапия (N = 54)
Преживяемост без събитие^a		
Събития (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Медиана, месеци [95% CI]	NE ^b [12,0, NE ^b]	7,4 [4,5, 12,7]
Коэффициент на риск [95% CI] ^b	0,36 [0,19, 0,66]	
p-стойност ^г	< 0,001	
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-месечна оценка % [95% CI]	81,1 [65,5, 90,2]	55,8 [36,9, 71,0]
Коэффициент на риск [95% CI] ^{b,г}	0,43 [0,18, 1,01]	
p-стойност ^{д,е}	0,047	
MRD отговор^ж		
Брой на MRD отговори, n1/n2 ^з (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% CI]	[77,8, 96,6]	[39,2, 68,6]
p-стойност ^{е,и}	< 0,001	

Забележка: Резултати за ефикасност от първичния анализ (дата на заключване на данните 17 юли 2019 г.).

^a Времето на EFS е изчислено от времето на рандомизиране до датата на рецидив или туморен товар $\geq 5\%$ и $< 25\%$ бласти след постигане на пълна ремисия (CR), невъзможност за постигане на CR в края на лечението, вторично злокачествено заболяване или смърт, дължаща се на каквато и да било причина, което възникне първо.

^b NE = не е оценимо

^в Въз основа на стратифициран модел на Сох.

^г Обновеният коефициент на риск за OS (дата на заключване на данните 14 септември 2020 г.) е 0,33 (95% CI: 0,15 до 0,72).

^д p-стойността е получена с използване на стратифициран log-rank тест.

^е Крайната точка не е официално тествана. p-стойността не е коригирана за множественост.

^ж MRD (минимална резидуална болест) отговор се определя като MRD чрез PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^з n1: брой на пациентите, които постигат MRD отговор след изходен MRD $\geq 10^{-4}$ или $< 10^{-4}$; n2: брой на оценените пациенти.

^и p-стойността е получена чрез използване на тест на Cochran Mantel Haenszel.

Общата медиана на времето за проследяване за EFS е 51,9 месеца (95% CI: 47,2; 62,1). При пациентите, които са получили SOC консолидираща химиотерапия (НС3), 36-месечната оценка по Kaplan-Meier на EFS е 27,6% (95% CI: 16,2, 40,3) в сравнение с 63,3% (95% CI: 48,7; 74,8) при пациенти, които получават BLINCYTO, а коефициентът на риска (95% CI) е 0,35 (0,20, 0,61).

Медианата на времето за проследяване за OS е 55,2 месеца за цялата популация и е сходна за различните рамена на лечение. 36-месечната оценка по Kaplan-Meier е 49,0% (95% CI: 34,8 до 61,8) в рамото на химиотерапия (НС3) и 80,8% (95% CI: 67,3 до 89,2) в рамото на BLINCYTO, а коефициентът на риска (95% CI) е 0,33 (0,16, 0,66). Медианата на времето до трансплантация е 1,7 месеца (диапазон: 1 до 4 месеца) в рамото на НС3 и 1,9 месеца (диапазон: 1 до 3 месеца) в рамото на BLINCYTO.

В рамото на BLINCYTO е съобщена числено по-висока честота на алогенна HSCT след изходното ниво в сравнение с рамото на НС3; 82,5% от участниците (47 от 57) в рамото на НС3 и 94,4% от участниците (51 от 54) в рамото на BLINCYTO. В рамото на НС3 39 от 57 участници (68,4%) са получили трансплантация, докато са в пълна ремисия, докато в рамото на BLINCYTO 51 от 54 участници (94,4%) са получили трансплантация, докато са в пълна ремисия.

След като са изминали 100 дни след трансплантацията честотата на смъртност достига 3,9% (95% CI: 1,0 до 14,8) в рамото на BLINCYTO и 5,1% (95% CI: 1,3 до 19,0) в рамото на химиотерапия (НС3). Медианата на времето до настъпване на смърт по Kaplan-Meier е 1 558,0 дни в рамото на НС3 (95% CI: 431,0 дни до NE) и не е достигната в рамото на блинатумомаб (95% CI: NE, NE).

Безопасността и ефикасността на BLINCYTO са оценени и в отворено, многоцентрово изпитване с едно рамо при 93 педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (втори или по-късен рецидив в костния мозък след алогенна HSCT, или рефрактерна към други лечения, както и с > 25% бласти в костния мозък) (MT103-205). Това е изпитване с две части – част за установяване на дозата за определяне на подходящата схема на дозиране, последвана от част за ефикасност с едно рамо с използване на тази схема.

BLINCYTO е прилаган като непрекъсната интравенозна инфузия. В частта за установяване на дозата в това изпитване са оценени дози до 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$. Препоръчителната доза в частите за фармакокинетика (ФК) разширение и ефикасност в изпитването е определена като 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$ на дни 1 - 7 и 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$ на дни 8 - 28 за цикъл 1, и 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$ на дни 1 - 28 за следващите цикли. Коригиране на дозата е възможно в случай на нежелани реакции. Пациентите, които са отговорили на BLINCYTO, но по-късно са развили рецидив, са имали възможност да се подложат повторно на лечение с BLINCYTO.

Лекуваната популация (в частите за установяване на дозата, ФК разширение и ефикасността) включва 70 пациенти, които получават поне 1 инфузия BLINCYTO с препоръчителна доза; средният брой на циклите на лечение е 1,5. Сред лекуваните пациенти, медианата на възрастта е 8 години (диапазон: 7 месеца до 17 години), 40 от 70 (57,1%) са с алогенна HSCT преди получаването на BLINCYTO, а 39 от 70 (55,7%) са с рефрактерно заболяване. Повечето пациенти са с висок туморен товар ($\geq 50\%$ левкемични бласти в костния мозък) на изходното ниво с медиана на бласти в костния мозък 75,5%.

Двадесет от 70 (28,6%) пациенти са постигнали CR/CRh* в рамките на първите 2 цикъла на лечение, като 17 от 20 (85%) от отговорите са наблюдавани през 1-вия цикъл на лечение. Четирима пациенти постигат костен мозък M1, но не удовлетворяват критерия за възстановяване на броя на периферните кръвни клетки за CR или CRh*. Единадесет от 20 пациенти (55%), които постигат CR/CRh*, получават алогенна HSCT. CR/CRh* при пациентите на възраст под 2 години е 40,0% (4/10), а при пациентите на възраст от 2 до 6 години е 30,0% (6/20); при пациентите на възраст от 7 до 17 години е 25,0% (10/40).

Трима пациенти на възраст < 1 година, рефрактерни към предходно лечение и без предишна аlogenна HSCT, получават един цикъл с BLINCYTO с доза от 5 - 15 µg/m²/ден. Никой от 3-мата участници на възраст < 1 година не постига CR/CRh*, 1 пациент е с прогресивно заболяване (OS 2,3 месеца) и при 2 не се получава отговор (OS съответно 1,1 месеца и 8,7 месеца). Видът на нежеланите реакции, наблюдавани при деца, е сходен с тези при общата педиатрична популация. Вижте таблица 12 за резултатите за ефикасност.

Таблица 12. Резултати за ефикасност при пациенти на възраст < 18 години с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (MT103-205)

	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%]
Пълнен MRD отговор за CR/CRh* ^b , n1/n2 ^f (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^f (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh*, n1/n2 ^f (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Медиана на преживяемост без рецидив ^d (RFS) ^d за CR/CRh* [95% CI]	6,8 месеца [2,2 до 12,0 месеца]
Медиана на общата преживяемост [95% CI]	7,5 месеца [4,0 до 11,8 месеца]
100-дневна смъртност след аlogenна HSCT ^e	
n/N (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^a CR се определя като костен мозък M1 (≤ 5% бласти в костния мозък), без данни за циркулиращи бласти или екстрамедуларно заболяване и пълно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки (тромбоцити > 100 000/микролитър и абсолютен брой на неутрофилите [ANC] > 1 000/микролитър) и отсъствие на рецидив в рамките на 28 дни.

^b CRh* се дефинира като костен мозък M1 (≤ 5% бласти в костния мозък), липса на доказателства за циркулиращи бласти или екстрамедуларно заболяване и частично възстановяване на броя на периферните кръвни клетки (тромбоцити > 50 000/микролитър и ANC > 500/микролитър) и отсъствие на рецидив в рамките на 28 дни.

^c Пълнен MRD отговор без установим сигнал за левкемични клетки както чрез PCR, така и чрез поточна цитометрия.

^f n1: брой на пациентите, които постигат MRD отговор и съответно състояние на ремисия; n2: брой на пациентите, които постигат съответния статус на ремисия. Един пациент с отговор CR/CRh* с липсващи MRD данни се счита за пациент без отговор за MRD.

^d Рецидивът се определя като хематологичен рецидив (бласти в костния мозък повече от 25% след CR) или екстрамедуларен рецидив.

^e Включени са само пациенти с HSCT в CR/CRh* ремисия (без използване на антилевкемични средства преди HSCT).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на блинатумомаб е линейна в дозовия диапазон от 5 до 90 µg/m²/дневно (приблизително еквивалентни на 9-162 µg/дневно) при възрастни пациенти. След непрекъснатата интравенозна инфузия, серумната концентрация в стационарно състояние (C_{ss}) се достига в рамките на един ден и остава стабилна с течение на времето. Повишаването на средните C_{ss} стойности е приблизително пропорционално на дозата в изпитвания диапазон. В клинични дози 9 µg/дневно и 28 µg/дневно за лечение на рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ, средната (SD) C_{ss} е съответно 228 (356) pg/ml и 616 (537) pg/ml. Фармакокинетиката на блинатумомаб при пациентите с MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ е сходна с тази при пациентите с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ.

Разпределение

Изчисленият среден (SD) обем на разпределение въз основа на терминална фаза (V_z) е 4,35 (2,45) l при непрекъснатата интравенозна инфузия на блинатумомаб.

Биотрансформация

Метаболитният път на блинатумомаб не е характеризирен. Подобно на други терапевтични протеини, блинатумомаб се разгражда до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболни пътища.

Елиминиране

Изчислената средна стойност (SD) на системния клирънс при непрекъсната интравенозна инфузия при пациенти, получаващи блинатумомаб в клинични изпитвания е 3,11 (2,98) l/час. Средният (SD) полуживот е 2,10 (1,41) часа. Незначителни количества блинатумомаб се екскретират в урината при изпитваните клинични дози.

Телесна повърхност, пол и възраст

Извършен е популяционен фармакокинетичен анализ за оценка на ефектите на демографските характеристики върху фармакокинетиката на блинатумомаб. Резултатите показват, че възрастта (7 месеца до 80 години) и полът не повлияват фармакокинетиката на блинатумомаб. Телесната повърхност (0,37 до 2,70 m²) оказва влияние върху фармакокинетиката на блинатумомаб. Влиянието обаче е пренебрежимо при възрастни, а при педиатричната популация се препоръчва дозиране на базата на телесната повърхност.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания на блинатумомаб при пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичните анализи показват приблизително 2-кратна разлика в средните стойности на клирънса на блинатумомаб между пациенти с умерена бъбречна дисфункция и нормална бъбречна функция. Наблюдавана е висока вариабилност между пациентите (CV% до 96,8%) и стойностите на клирънса при пациенти с бъбречно увреждане са основно в границите, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция, като не се очаква клинично значимо влияние на бъбречната функция върху клиничните резултати.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания на блинатумомаб при пациенти с чернодробно увреждане. Изходните нива на ALT и AST са използвани, за да се оцени ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на блинатумомаб. Популяционен фармакокинетичен анализ предполага, че няма връзка между нивата на ALT или AST и клирънса на блинатумомаб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на блинатумомаб е линейна в дозовия диапазон от 5 до 30 µg/m²/ден при педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ. При препоръчителните дози 5 и 15 µg/m²/ден стойностите на средната концентрация (SD) в стационарно състояние (C_{ss}) са съответно 162 (179) и 533 (392) pg/ml. Изчисленият среден (SD) обем на разпределение (V_z), клирънсът (CL) и терминалният полуживот (t_{1/2,z}) са съответно 3,91 (3,36) l/m²; 1,88 (1,90) l/h/m² и 2,19 (1,53) часа.

Фармакокинетиката на блинатумомаб при пациенти с първи рецидив на високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ е характеризирана с изчислена средна (SD) C_{ss} при 15 µg/m²/ден, а CL е съответно 921 (1 010) pg/ml и 0,988 (0,450) l/hr/m²; наблюдаваните стойности не се считат за клинично различни от тези при пациенти с рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ. Обемът на разпределение и полуживотът не могат да бъдат изчислени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени с блинатумомаб и миша сурогатна молекула, показват очаквани фармакологични ефекти (включително освобождаване на цитокини, намаляване броя на левкоцитите, изчерпване на В-клетките, намаляване на Т-клетките, намален брой клетки в лимфоидните тъкани). Тези промени са обратими след спиране на лечението.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с блинатумомаб. При изпитване за токсичност по отношение на ембриофеталното развитие, проведено при мишки, мишата сурогатна молекула преминава през плацентата в ограничена степен (съотношение фетална-към-майчина серумна концентрация < 1%) и не предизвиква ембриофетална токсичност или тератогенност. Наблюдавано е очакваното изчерпване на В- и Т-клетките при бременни мишки, но хематологичните ефекти върху плода не са оценявани. Не са провеждани проучвания за оценка на свързаните с лечението ефекти върху фертилитета. В проучванията за токсичност с миша сурогатна молекула не са наблюдавани ефекти по отношение на мъжките или женските репродуктивни органи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Лимонена киселина монохидрат (E330)
Трехалоза дихидрат
Лизин хидрохлорид
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Разтвор (стабилизатор)

Лимонена киселина монохидрат (E330)
Лизин хидрохлорид
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

5 години

Реконституиран разтвор

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2°C - 8°C или 4 часа при или под 27°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране не допуска риск от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се разрежда веднага. Ако не се разрежда веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Разреден разтвор (приготвен инфузионен сак)

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 10 дни при 2°C - 8°C или 96 часа при или под 27°C.

От микробиологична гледна точка, приготвените инфузионни сакове трябва да се използват веднага. Ако не се използват веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка BLINCYTO съдържа 1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор и 1 флакон разтвор (стабилизатор):

- 38,5 микрограма блинатумомаб прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (еластомерна гума), обкатка (алуминий) и отчупващо се капаче, и
- 10 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (еластомерна гума), обкатка (алуминий) и отчупващо се капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Асептично приготвяне

Трябва да се осигурят асептични условия на работа при приготвяне на инфузията.

Приготвянето на BLINCYTO трябва да бъде:

- извършено при асептични условия, от обучен персонал в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на продукти за парентерално приложение.
- извършено в ламинарен поточен бокс или обезопасен биологичен кабинет при използване на стандартни предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни продукти.

Много е важно инструкциите за приготвяне и приложение, дадени в този раздел да се спазват стриктно, за да се сведат до минимум лекарствените грешки (включително недостатъчна доза и предозиране).

Други указания

- BLINCYTO е съвместим с полиолефин, PVC не-диетилхексилфталат (не DEHP) или етил винил ацетат (EVA) инфузионни сакове/помпени касети.
- В края на инфузията неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Тези консумативи също са необходими, но **не** са включени в опаковката:

- Стерилни спринцовки за еднократна употреба
- Игла(и) с размер 21-23 (препоръчително)
- Вода за инжекции
- Инфузионен сак с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор;
 - За да се намали броя на асептичните прехвърляния, използвайте 250 ml предварително напълнен инфузионен сак. **Изчисляването на дозата на BLINCYTO се базира на обичаен обем на препълване от 265 до 275 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.**
 - Използвайте само полиолефин, PVC не-диетилхексилфталат (не-DEHP) или етилвинилацетат (EVA) инфузионни сакове/помпени касети.
- Полиолефинова, PVC не-DEHP или EVA интравенозна система със стерилен, апирогенен, вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер 0,2 микрона.
 - Уверете се, че системата е съвместима с инфузионната помпа.

Реконституирайте BLINCYTO с вода за инжекции. Не реконституирайте флаконите BLINCYTO с разтвора (стабилизатор).

За да напълните интравенозната система, използвайте само разтвора в сака, съдържащ КРАЙНИЯ приготвен инфузионен разтвор BLINCYTO. Не пълнете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Реконституиране на BLINCYTO

1. Определете броя на флаконите BLINCYTO, необходими за дозата и продължителността на инфузията.
2. С помощта на спринцовка реконституирайте всеки флакон BLINCYTO прах за концентрат, като използвате 3 ml вода за инжекции. Насочете водата по стените на флакона BLINCYTO, а не директно върху лиофилизирания прах.
 - **Не реконституирайте BLINCYTO прах за концентрат с разтвора (стабилизатор).**
 - Добавянето на вода за инжекции към праха за концентрат води до общ обем 3,08 ml с крайна концентрация на BLINCYTO 12,5 µg/ml.
3. Внимателно завъртете флакона, за да се избегне прекомерно образуване на пяна.
 - **Не разклащайте.**
4. Проверете визуално реконституирания разтвор за видими частици и промяна на цвета по време на реконституирането и преди инфузия. Полученият разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт.
 - **Да не се използва, ако разтворът е мътен или има утайка.**

Приготвяне на инфузионен сак BLINCYTO

Проверете предписаната доза и времето за инфузия за всеки инфузионен сак BLINCYTO. За свеждане на грешките до минимум, **за приготвяне на инфузионен сак BLINCYTO използвайте конкретните обеми, описани в таблици 13 и 14.**

- Таблица 13 за пациенти с тегло, по-голямо или равно на 45 kg
 - Таблица 14 за пациенти с тегло под 45 kg
1. Използвайте инфузионен сак, предварително напълнен с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, който обикновено съдържа общ обем от 265 до 275 ml.
 2. За да защитите инфузионния сак, с помощта на спринцовка асептично прехвърлете 5,5 ml от разтвора (стабилизатор) към инфузионния сак. Внимателно смесете съдържанието на сака, за да се избегне образуването на пяна. Изхвърлете останалия разтвор (стабилизатор).

3. С помощта на спринцовка прехвърлете асептично необходимия обем от реконституирания разтвор BLINCYTO в инфузионния сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и разтвора (стабилизатор). Внимателно смесете съдържанието на сака, за да се избегне образуването на пяна.
 - Вижте таблица 13 за пациентите с тегло, по-голямо или равно на 45 kg, за конкретния обем реконституиран BLINCYTO.
 - Вижте таблица 14 за пациентите с тегло под 45 kg (доза въз основа на ТП) за конкретния обем реконституиран BLINCYTO.
 - Изхвърлете флакона, съдържащ неизползван реконституиран разтвор BLINCYTO.
4. При асептични условия прикачете интравенозната тръбичка към инфузионния сак със стерилния вграден филтър с размер 0,2 микрона. Уверете се, че интравенозната система е съвместима с инфузионната помпа.
5. Отстранете въздуха от инфузионния сак. Това е особено важно при употреба с амбулаторна инфузионна помпа.
6. **Напълвайте интравенозната инфузионна система само с разтвора в сака, съдържащ КРАЙНИЯ приготвен инжекционен разтвор BLINCYTO.**
7. Да се съхранява в хладилник при 2°C – 8°C, ако не се използва веднага.

Таблица 13. За пациенти с телесно тегло, по-голямо или равно на 45 kg: обеми натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтвор (стабилизатор) и реконституиран BLINCYTO, които трябва да се добавят в инфузионния сак

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)		250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)		
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)		5,5 ml		
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	Реконституиран BLINCYTO	
			Обем	Флакони
24 часа	9 µg/ден	10 ml/час	0,83 ml	1
	28 µg/ден	10 ml/час	2,6 ml	1
48 часа	9 µg/ден	5 ml/час	1,7 ml	1
	28 µg/ден	5 ml/час	5,2 ml	2
72 часа	9 µg/ден	3,3 ml/час	2,5 ml	1
	28 µg/ден	3,3 ml/час	8 ml	3
96 часа	9 µg/ден	2,5 ml/час	3,3 ml	2
	28 µg/ден	2,5 ml/час	10,7 ml	4

Таблица 14. За пациенти с телесно тегло по-малко от 45 kg: обеми натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтвор (стабилизатор) и реконституиран BLINCYTO, които трябва да се добавят в инфузионния сак

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
24 часа	5 µg/m ² /ден	10 ml/час	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 часа	15 µg/m ² /ден	10 ml/час	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
48 часа	5 µg/m ² /ден	5 ml/час	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
0,4 – 0,49	0,39 ml	1			
48 часа	15 µg/m ² /ден	5 ml/час	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
0,4 – 0,49	1,2 ml	1			

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
72 часа	5 µg/m ² /ден	3,3 ml/час	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 часа	15 µg/m ² /ден	3,3 ml/час	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
96 часа	5 µg/m ² /ден	2,5 ml/час	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
0,4 – 0,49	0,78 ml	1			
96 часа	15 µg/m ² /ден	2,5 ml/час	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
0,4 – 0,49	2,3 ml	1			

ТП = телесна повърхност

*Безопасността на прилагането на BLINCYTO при ТП под 0,4 m² не е установена.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1047/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 ноември 2015 г.
Дата на последно подновяване: 9 март 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на BLINCYTO във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, условия на разпространение, както и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е предвидена да предостави информация за важни рискове, свързани с BLINCYTO, по-конкретно за лекарствени грешки и неврологични събития.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където BLINCYTO е на пазара, на всички медицински специалисти (НСР) и на пациентите/лицата, грижещи се за тях, които се очаква да предписват, отпускат и използват BLINCYTO, са предоставени следните обучителни пакети:

- Обучителен материал за лекаря
- Обучителен материал за фармацевта
- Обучителен материал за медицинската сестра
- Обучителен материал за пациентите/лицата, грижещи се за тях
- Карта на пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

1. Линк към **кратката характеристика на продукта (КХП)**
2. **Ръководството за лекарите** трябва да съдържа следните основни елементи:
 - Бележки относно значението на докладването на НЛР
 - Основна информация относно лечението с BLINCYTO, приложение и дозировка, продължителност на болничния престой, прекъсване и/или окончателно преустановяване на лечението
 - Искане за предоставяне на обучителните материали на фармацевтите, медицинските сестри и пациентите/лицата, грижещи се за тях
 - Искане за съветване на пациента и предоставяне на обучителните материали на пациентите/лицата, грижещи се за тях

Лекарствени грешки (ЛГ)

- Основна информация за лекарствените грешки, наблюдавани при BLINCYTO

Неврологични събития

- Основна информация за неврологичните събития, наблюдавани при BLINCYTO, и овладяване на проявите на невротоксичност
- Препоръка за наблюдение на пациентите за признаци и симптоми на невротоксичност

Консултиране на пациента

- Основно съобщение, което да бъде предоставено при консултирането, по конкретно препоръка за пациентите:
 - Да не шофират, докато получават BLINCYTO
 - Как да се намали рискът от ЛГ, докато се използва инфузионната помпа
 - Да се свържат с лекуващия лекар/медицинска сестра, ако получат неврологични симптоми или възникнат проблеми, свързани с инфузионната помпа

Обучителният материал за фармацевта трябва да съдържа:

1. Линк към **кратката характеристика на продукта (КХП)**
2. **Ръководството за фармацевтите**, което съдържа следните основни елементи:
 - Бележки относно значението на докладването на НЛР
 - Основна информация за лекарствените грешки, наблюдавани при BLINCYTO и дозировката на BLINCYTO
 - Основна информация за процедурите на разтваряне и приготвяне на BLINCYTO инфузионен разтвор за интравенозно приложение при асептични условия, като се използва асептична техника

Обучителният материал за медицинската сестра трябва да съдържа:

1. Линк към **кратката характеристика на продукта (КХП)**
2. **Обучителното ръководство за медицинската сестра**, което включва следните основни елементи:
 - Бележки относно значението на докладването на НЛР
 - Описание на процедурите за прилагане, специфични за BLINCYTO
 - Основна информация за неврологичните събития, наблюдението на пациента и овладяване на ранните признаци и симптоми на неврологични събития
 - Основна информация за лекарствените грешки, наблюдавани при BLINCYTO
 - Основно съобщение, което да бъде предоставено при консултирането, по конкретно препоръка за пациентите:
 - Да не шофират, докато получават BLINCYTO
 - Как да се намали рискът от ЛГ, докато се използва инфузионната помпа
 - Да се свържат с лекуващия лекар/медицинска сестра, ако получат неврологични симптоми или възникнат проблеми, свързани с инфузионната помпа

Обучителният материал за пациентите (включително лицата, грижещи се за тях) трябва да съдържа:

1. **Информационното ръководство за пациентите**, което включва следните основни елементи:
 - Бележки относно значението на докладването на НЛР
 - Описание на процедурите за прилагане на BLINCYTO и как да се намали риска от ЛГ, докато се използва инфузионната помпа
 - Описание на основните признаци и/или симптоми на неврологични събития и значението на незабавното уведомяване на лекуващия лекар или медицинска сестра, ако се появят симптоми
 - Препоръка за пациентите да не шофират, докато получават BLINCYTO

2. Линк към листовката за пациента

Картата на пациента трябва да съдържа:

- Предупредително съобщение за медицинския специалист, лекуващ пациента по всяко време, включително и при спешни състояния, че пациентът използва BLINCYTO
 - Данни за контакт на предписващия BLINCYTO
 - Начална дата на лечението с BLINCYTO
 - Информация кога да се свърже с лекаря или медицинската сестра
 - Бележки относно значението на докладването на НЛР
-
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (ПМПБ): Проучване 20150136: обсервационно проучване на безопасността и ефикасността на блинатумомаб, използване и практики за лечение*.	Първо тримесечие на 2025 г.

* Протоколът на проучването трябва да бъде разработен и представен за разглеждане от PRAC до 2 месеца след Решението на Комисията на ЕС.

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (ПМПБ): Проучване 20180130: обсервационно проучване за допълнително охарактеризиране на дългосрочната безопасност при употребата на BLINCYTO, включително аспекти, касаещи развитието, HSCT и вторични злокачествени заболявания при педиатрични пациенти с прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, получили лечение или с блинатумомаб, или с химиотерапия, последвано от трансплантация*.	Четвърто тримесечие на 2038 г.

* Протоколът на проучването трябва да бъде разработен и представен за разглеждане от PRAC до 3 месеца след Решението на Комисията на ЕС.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BLINCYTO 38,5 микрограма прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор
блинатумомаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон прах съдържа 38,5 микрограма блинатумомаб.
След разтваряне с вода за инжекции, всеки флакон съдържа 12,5 микрограма/ml блинатумомаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: лимонена киселина монохидрат (E330), трехалоза дихидрат, лизин хидрохлорид, полисорбат 80 (E433) и натриев хидроксид.

Разтвор (стабилизатор): лимонена киселина монохидрат (E330), лизин хидрохлорид, полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид и вода за инжекции.

За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор.

1 флакон прах.

1 флакон разтвор (стабилизатор). Да се добавя само към сака с натриев хлорид.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не разклащайте приготвения разтвор.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1047/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН ЗА ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

BLINCYTO 38,5 µg прах за концентрат
блинатумомаб
i.v. след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН ЗА РАЗТВОР (СТАБИЛИЗАТОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтвор (стабилизатор)
VLINCYTO

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

Да се добавя само към сака с натриев хлорид.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

BLINCYTO 38,5 микрограма прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор блинатумомаб (blinatumomab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви предостави и следните обучителни материали:
 - Обучителна брошура за пациентите и лицата, грижещи се за тях, която съдържа важна информация за безопасността, с която трябва да разполагате, преди да Ви бъде приложен BLINCYTO, както и по време на лечението с BLINCYTO.
 - Карта на пациента с данни за контакт с Вашия медицински екип и информация кога да се обадите на Вашия лекар или медицинска сестра. Винаги носете със себе си картата на пациента.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява BLINCYTO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BLINCYTO
3. Как да използвате BLINCYTO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BLINCYTO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява BLINCYTO и за какво се използва

Активното вещество на BLINCYTO е блинатумомаб. Той принадлежи към група лекарства, наречени антинеопластични агенти, които са насочени към раковите клетки.

BLINCYTO се използва за лечение на възрастни с остра лимфобластна левкемия. Острата лимфобластна левкемия е рак на кръвта, при който определен вид бели кръвни клетки, наречени “В-лимфоцити” нарастват неконтролирано. Това лекарство действа, като позволява на Вашата имунна система да атакува и разрушава тези патологични ракови бели кръвни клетки. BLINCYTO се използва, когато острата лимфобластна левкемия се е проявила отново или не отговаря на предходно лечение (наричана рецидивирала/рефрактерна остра лимфобластна левкемия).

Използва се и при възрастни пациенти с остра лимфобластна левкемия, които все още имат малък брой ракови клетки, оставащи след предходно лечение (наричано минимална резидуална болест).

BLINCYTO се използва за лечение на деца (на възраст ≥ 1 година), юноши и млади възрастни с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), когато предходните лечения не са подействали или са спрели да действат.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BLINCYTO

Не използвайте BLINCYTO

- ако сте алергични към блинатумомаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате BLINCYTO, ако някое от посоченото се отнася за Вас. BLINCYTO може да не е подходящ за Вас ако:

- някога сте имали неврологични проблеми, например треперене (или тремор), патологични усещания, гърчове, загуба на памет, обърканост, дезориентация, нарушено равновесие или затруднен говор. Ако все още имате активни неврологични проблеми или заболявания, говорете с Вашия лекар. Ако левкемията се е разпространила до мозъка и/или гръбначния мозък, може да се наложи лекарят да лекува първо това, преди да сте в състояние да започнете лечение с BLINCYTO. Вашият лекар ще направи оценка на нервната система и ще проведе тестове, преди да реши, дали трябва да получавате BLINCYTO. Вашият лекар може да предприеме специални мерки по време на лечението с BLINCYTO.
- ако имате активна инфекция.
- ако сте имали реакция, свързана с инфузията след предшестваща употреба на BLINCYTO. Симптомите могат да включват хрипове, зачервяване, оток на лицето, затруднено дишане, ниско или високо кръвно налягане.
- ако смятате, че имате нужда от ваксинации в близко бъдеще, включително такива, които са необходими при пътуване в други страни. Някои ваксини не трябва да се прилагат в рамките на две седмици преди, по време на и в месеците след като сте получили лечение с BLINCYTO. Вашият лекар ще провери дали трябва да имате ваксинация.

Кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някоя от следните реакции, докато приемате BLINCYTO, тъй като може да е необходимо те да се лекуват и дозата Ви да бъде коригирана:

- ако получите гърчове, затруднен говор, неясен говор, обърканост, дезориентация или загуба на равновесие.
- ако усетите студени тръпки или треперене или чувствате затопляне; трябва да измерите температура си, тъй като може да имате повишена температура - това може да са симптоми на инфекция.
- ако получите реакция по което и да е време на инфузията, която може да включва замайване, прилошаване, гадене, подуване на лицето, затруднено дишане, хрипове или обрив.
- ако имате тежка и продължителна болка в стомаха, със или без гадене и повръщане, тъй като това може да са симптоми на сериозно заболяване, известно като панкреатит (възпаление на панкреаса), което може да доведе до смърт.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на тези реакции.

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако забременеете докато приемате BLINCYTO. Вашият лекар ще говори с Вас за предпазните мерки при използване на ваксини за Вашето бебе.

Преди всеки цикъл на инфузия с BLINCYTO, ще Ви се дават лекарства, които помагат да се намали вероятността от животозастрашаващо усложнение, познато като синдром на туморен разпад, което се причинява от химично нарушение в кръвта поради разрушаване на загиващи ракови клетки. Може да получите лекарства за намаляване на температурата.

По време на лечението, особено през първите няколко дни от началото на лечението, може да получите изразено намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения), изразено намаляване на броя на белите кръвни клетки с висока температура (фебрилна неутропения), повишени чернодробни ензими, или повишена пикочна киселина. Вашият лекар ще провежда редовно кръвни изследвания, за да следи броя на кръвните клетки по време на лечение с BLINCYTO.

Деца и юноши

BLINCYTO не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година.

Други лекарства и BLINCYTO

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Контрацепция

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 48 часа след последното лечение. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра относно подходящите методи за контрацепция.

Бременност

Ефектите на BLINCYTO при бременни жени не са известни, но въз основа на механизма му на действие, BLINCYTO може да увреди плода. Не трябва да използвате BLINCYTO по време на бременност, освен ако Вашият лекар смята, че това е най-доброто лекарство за Вас.

Ако забременеете по време на лечението с BLINCYTO, моля информирайте Вашия лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще говори с Вас за предпазните мерки при използване на ваксини за Вашето бебе.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на и най-малко 48 часа след последното Ви лечение. Не е известно дали BLINCYTO се отделя в кърмата, но риск за кърмачето не може да се изключи.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не използвайте тежки машини и не участвайте в опасни дейности, докато сте на лечение с BLINCYTO. BLINCYTO може да предизвика неврологични проблеми като замаяване, гърчове, обърканост, нарушена координация и нарушено равновесие.

BLINCYTO съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 24-часова инфузия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате BLINCYTO

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как се прилага BLINCYTO

BLINCYTO ще се прилага чрез вена (интравенозно) непрекъснато за 4 седмици, с помощта на инфузионна помпа (това е 1-ви цикъл на лечение). След това ще имате 2 седмици прекъсване, по което време няма да Ви се прилага инфузия. Ще Ви бъде поставен инфузионен катетър, който ще стои във вас през цялото време на всеки цикъл от Вашето лечение.

BLINCYTO обичайно се прилага за 2 цикъла на лечение, ако имате рецидивирала/рефрактерна остра лимфобластна левкемия, или за 1 цикъл на лечение, ако имате минимална резидуална остра лимфобластна левкемия. Ако отговорите на това лечение, Вашият лекар може да реши да Ви приложи до 3 допълнителни цикъла. Броят на циклите на лечение и дозата, която ще Ви се приложи ще зависи от това как понасяте и отговаряте на BLINCYTO. Вашият лекар ще обсъди с Вас, колко ще продължи лечението Ви. При педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова остра лимфобластна левкемия BLINCYTO ще се прилага за 1 цикъл на лечение. Лечението Ви може също да бъде прекъснато в зависимост от това как понасяте BLINCYTO.

Ако имате рецидивирала/рефрактерна остра лимфобластна левкемия, се препоръчва първите 9 дни от лечението Ви и първите 2 дни от втория цикъл да се провежда в болница или в клиника под наблюдението на лекар или медицинска сестра с опит в употребата на лекарства за лечение на рак.

Ако имате минимална резидуална остра лимфобластна левкемия, се препоръчва първите 3 дни от лечението и първите 2 дни от последващите цикли да се провежда в болница или в клиника под наблюдението на лекар или медицинска сестра с опит в използването на лекарства за лечение на рак.

При педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискова остра лимфобластна левкемия се препоръчва първите 3 дни от цикъла на лечението BLINCYTO да се прилага в болница или в клиника под наблюдението на лекар или медицинска сестра с опит в използването на лекарства за лечение на рак.

Ако имате или сте имали неврологични проблеми, препоръчва се първите 14 дни от лечението да се приложат в болница или клиника. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали може да продължите лечението си вкъщи след първоначалния Ви престой в болница. Лечението може да включва смяна на сака от медицинска сестра.

Вашият лекар ще определи кога Вашият инфузионен сак с BLINCYTO ще бъде сменян, което може да варира от всеки ден до всеки 4 дни. Скоростта на инфузия може да бъде по-бърза или по-бавна, в зависимост от това колко често се сменя сака.

Вашият първи цикъл

Ако имате рецидивирала/рефрактерна остра лимфобластна левкемия и телесното Ви тегло е по-голямо или равно на 45 килограма, препоръчителната начална доза за Вашия първи цикъл е 9 микрограма на ден за седмица 1. Вашият лекар може да реши да увеличи Вашата доза до 28 микрограма на ден за седмици 2, 3 и 4 от Вашето лечение.

Ако телесното Ви тегло е под 45 килограма, препоръчителната начална доза в първия Ви цикъл ще се определи в зависимост от Вашето тегло и височина. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата Ви за седмици 2, 3 и 4 от лечението.

Ако имате минимална резидуална остра лимфобластна левкемия, Вашата доза на BLINCYTO ще бъде 28 микрограма на ден през първия цикъл.

Ако сте педиатричен пациент с първи рецидив на високорискова остра лимфобластна левкемия и Вашето телесно тегло е под 45 килограма, препоръчителната доза за 1 цикъл на лечение ще бъде базирана на Вашето тегло и височина. Ако Вашето тегло е по-голямо или равно на 45 килограма, Вашата доза BLINCYTO ще бъде 28 микрограма на ден през 1-вия цикъл на лечение.

Вашият следващ цикъл

Ако лекарят Ви определи, че трябва да се прилагат повече цикли с BLINCYTO и телесното Ви тегло е по-голямо или равно на 45 килограма, Вашата помпа ще бъде нагласена да влива доза 28 микрограма на ден.

Ако Вашият лекар установи, че трябва да Ви бъдат приложени още цикли с BLINCYTO и телесното Ви тегло е под 45 килограма, помпата Ви ще бъде нагласена да влива доза, въз основа на Вашето тегло и височина.

Лекарства, които се прилагат преди всеки цикъл с BLINCYTO

Преди лечението с BLINCYTO, ще Ви се дадат други лекарства (премедикация), за да се намалят реакциите, свързани с инфузията и други възможни нежелани реакции. Те могат да включват кортикостероиди (напр. дексаметазон).

Инфузионен катетър

Ако имате катетър за инфузия е много важно да пазите мястото около катетъра чисто; иначе може да получите инфекция. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да се грижите за мястото на катетъра.

Инфузионна помпа и интравенозна тръбичка

Не коригирайте настройките на помпата, дори и ако има проблем или се включи алармата на помпата. Всяка промяна в настройките на помпата може да доведе до доза, която е твърде висока или твърде ниска.

Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако:

- има проблем с помпата или се включи алармата на помпата
- инфузионният сак се изпразни преди планираната смяна на сака
- инфузионната помпа спре неочаквано. Не се опитвайте да рестартирате Вашата помпа.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви посъветват как да се справяте с ежедневните дейности, когато имате инфузионна помпа. Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате въпроси.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:

- студени тръпки, втрисане, повишена температура, учестена сърдечна дейност, понижено кръвно налягане, болки в мускулите, чувство на умора, кашлица, затруднено дишане, обърканост, зачервяване, подуване или изтичане в засегнатата зона или на мястото на инфузията - това може да са признаци на инфекция.
- неврологични прояви: треперене (или тремор), обърканост, нарушения на мозъчната функция (енцефалопатия), трудност в общуването (афазия), припадъци (гърчове).
- висока температура, оток, втрисане, понижено или повишено кръвно налягане и течност в белите дробове, които може да са тежки - това може да са признаци на така наречения синдром на освобождаване на цитокини.
- ако имате тежка и продължителна болка в стомаха, със или без гадене и повръщане, тъй като това може да са симптоми на сериозно заболяване, известно като панкреатит (възпаление на панкреаса), което може да доведе до смърт.

Лечението с BLINCYTO може да доведе до намаляване на нивата на някои бели кръвни клетки с или без повишена температура (фебрилна неутропения или неутропения) или може да доведе до повишени нива на калий, пикочна киселина и фосфати в кръвта и намаляване на нивото на калций в кръвта (синдром на туморен разпад). Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания по време на лечението с BLINCYTO.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на кръвта, включително бактерии, вируси или други видове инфекции
- намалени нива на някои бели кръвни клетки със или без висока температура ((фебрилна) неутропения, левкопения), намалени нива на червените кръвни клетки, намалени нива на тромбоцитите
- висока температура, оток, втрисане, намалено или повишено кръвно налягане и течност в белите дробове, които може да станат тежки (синдром на освобождаване на цитокини)
- безсъние
- главоболие, треперене (или тремор)
- учестена сърдечна дейност (тахикардия)
- ниско кръвно налягане
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- гадене, диария, повръщане, запек, коремна болка
- обрив
- болка в гърба, болка в крайник
- повишена температура (треска), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото, който може да причини затруднения при преглъщане или дишане (едем), втрисане
- ниски нива на антитела, наречени „имуноглобулини“, които помагат на имунната система да се бори с инфекции (намалени имуноглобулини)
- повишени нива на чернодробните ензими (АЛТ, АСАТ, ГГТ)
- реакции, свързани с инфузията може да включват, хрипове, зачервяване, оток на лицето, затруднено дишане, ниско кръвно налягане, високо кръвно налягане.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- сериозна инфекция, която може да доведе до органна недостатъчност, шок или смърт (сепсис)
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- гъбична инфекция
- повишени нива на белите кръвни клетки (левкоцитоза), намалени нива на някои бели кръвни клетки (лимфопения)
- алергична реакция

- усложнения, настъпили след лечение на рака, водещи до повишени нива в кръвта на калий, пикочна киселина и фосфати и намаляване на нивата на калций в кръвта (синдром на туморен разпад)
- обърканост, дезориентация
- нарушения на мозъчната функция (енцефалопатия), като например трудности в общуването (афазия), изтръпване на кожата (парестезия), гърчове, затруднено мислене или мисловна дейност, затруднения при запомняне, затруднения при контролиране на движението (атаксия)
- сънливост (сомнолентност), скованост, замайване
- проблеми с нервите, засягащи главата и шията, като зрителни нарушения, спадане на клепача и/или увисване на мускулите от едната страна на лицето, затруднен слух или проблеми с гълтането (нарушения на черепно-мозъчните нерви)
- хрипове или затруднено дишане (диспнея), задух (дихателна недостатъчност)
- зачервяване на лицето
- кашлица с храчки
- повишен билирубин в кръвта
- болка в костите
- болка в гръдния кош или друга болка
- високи нива на някои ензими, включително кръвни ензими
- повишаване на телото.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- прекомерно активирани бели кръвни клетки, свързано с възпаление (хемофагоцитна хистиоцитоза)
- подути лимфни възли (лимфаденопатия)
- висока температура, оток, втрисане, понижено или повишено кръвно налягане и течност в белите дробове, които може да са тежки и да доведат до смърт (цитокинна буря)
- състояние, което причинява изтичане на течност от малките кръвоносни съдове в тялото (синдром на нарушена капилярна пропускливост).
- затруднения в говора.

Освен това нежеланите реакции, които се наблюдават по-често при юноши и деца, включват:

- намалени нива на червените кръвни клетки (анемия), намалени нива на тромбоцитите (тромбоцитопения), намалени нива на определени видове бели кръвни клетки (левкопения)
- треска (пирексия)
- реакциите, свързани с инфузията, може да включват подуване на лицето, ниско кръвно налягане, високо кръвно налягане (реакция, свързана с инфузията)
- повишаване на телото
- високо кръвно налягане (хипертония).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате BLINCYTO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка, след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвен разтвор (разтвор BLINCYTO):

- Когато е в хладилник, приготвеният разтвор трябва да се използва в рамките на 24 часа. Алтернативно, флаконите може да се съхраняват на стайна температура (до 27°C) в продължение на 4 часа.

Разреден разтвор (приготвен инфузионен сак):

Ако инфузионният сак е сменен в дома Ви:

- Инфузионните сакове, съдържащи BLINCYTO инфузионен разтвор ще пристигнат в специална опаковка, съдържаща охлаждащи пакети.
 - Не отваряйте опаковката.
 - Съхранявайте опаковката на стайна температура (до 27°C).
 - Не съхранявайте опаковката в хладилник и не я замразявайте.
- Опаковката ще бъде отворена от Вашата медицинска сестра и инфузионните сакове ще бъдат съхранявани в хладилник до инфузията.
- Когато са в хладилник, инфузионните сакове трябва да бъдат използвани в рамките на 10 дни от приготвянето.
- След като е оставен на стайна температура (до 27°C), разтворът трябва да се влее в рамките на 96 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа BLINCYTO

- Активното вещество е блинатумомаб. Всеки флакон прах съдържа 38,5 микрограма блинатумомаб. Разтварянето с вода за инжекции води до получаване на крайна концентрация на блинатумомаб 12,5 микрограма/ml.
- Другите съставки в праха са лимонена киселина монохидрат (E330), трехалоза дихидрат, лизин хидрохлорид, полисорбат 80 (E433) и натриев хидроксид.
- Разтворът (стабилизатор) съдържа лимонена киселина монохидрат (E330), лизин хидрохлорид, полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда BLINCYTO и какво съдържа опаковката

BLINCYTO е прах за концентрат и разтвор за инфузионен разтвор.

Всяка опаковка BLINCYTO съдържа:

- 1 стъклен флакон, съдържащ бял до почти бял прах.
- 1 стъклен флакон, съдържащ безцветен до бледожълтеникав, бистър разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

BLINCYTO инфузионен разтвор се прилага като непрекъсната интравенозна инфузия с постоянна скорост, с помощта на инфузионна помпа, за период до 96 часа.

Рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Препоръчителната дневна доза е според телесното тегло. Пациентите с телесно тегло, по-голямо или равно на 45 kg, получават фиксирана доза, а при пациентите с тегло под 45 kg дозата се изчислява, като се използва телесната повърхност на пациента (ТП). Вижте таблицата по-долу за препоръчителната дневна доза за рецидивирала или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.

Телесно тегло	Цикъл 1			Следващи цикли	
	Дни 1 - 7	Дни 8 - 28	Дни 29 - 42	Дни 1 - 28	Дни 29 - 42
По-голямо или равно на 45 kg (фиксирана доза)	9 µg/ден чрез непрекъснатата инфузия	28 µg/ден чрез непрекъснатата инфузия	14-дневен интервал без лечение	28 µg/ден чрез непрекъснатата инфузия	14-дневен интервал без лечение
Под 45 kg (доза, базирана на ТП)	5 µg/m ² /ден чрез непрекъснатата инфузия (без да се превишават 9 µg/ден)	15 µg/m ² /ден чрез непрекъснатата инфузия (без да се превишават 28 µg/ден)		15 µg/m ² /ден чрез непрекъснатата инфузия (без да се превишават 28 µg/ден)	

Педиатричните пациенти с първи рецидив на високорискава прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ може да получат 1 цикъл на лечение с BLINCYTO след индукция и 2 блока консолидираща химиотерапия. Вижте таблицата по-долу за препоръчителната дневна доза по телесното тегло за постиндукционна химиотерапия при педиатрични пациенти с първи рецидив на високорискава прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.

Един консолидиращ цикъл	Телесно тегло, по-голямо или равно на 45 kg (фиксирана доза)	Телесно тегло на пациента под 45 kg (доза, базирана на ТП)
Дни 1-28	28 µg/ден	15 µg/m ² /ден (без да превишава 28 µg/ден)

MRD положителна, прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ

Препоръчителната доза на BLINCYTO през всеки 4-седмичен цикъл на лечение е 28 µg/на ден.

Началният обем (270 ml) е по-голям от обема, който ще се приложи на пациента (240 ml), предвид подготовката на интравенозната система, както и за гарантиране, че пациентът ще получи пълната доза BLINCYTO.

Влейте приготвения краен инфузионен разтвор BLINCYTO съгласно указанията върху етикета на приготвения от аптеката инфузионен сак при една от следните постоянни скорости на вливане:

- Скорост на инфузия 10 ml/час с продължителност 24 часа
- Скорост на инфузия 5 ml/час с продължителност 48 часа
- Скорост на инфузия 3,3 ml/час с продължителност 72 часа
- Скорост на инфузия 2,5 ml/час с продължителност 96 часа

Изборът на продължителност на инфузията трябва да се извърши от лекуващия лекар като се има предвид честотата на смяна на инфузионния сак и теглото на пациента. Целевата терапевтична доза на BLINCYTO, която се доставя, не се променя.

Асептично приготвяне

Трябва да се осигурят асептични условия на работа при приготвяне на инфузията.

Приготвянето на BLINCYTO трябва да бъде:

- извършено при асептични условия, от обучен персонал в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на продукти за парентерално приложение.
- извършено в ламинарен поточен бокс или обезопасен биологичен кабинет при използване на стандартни предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни продукти.

Много е важно инструкциите за приготвяне и приложение, дадени в този раздел да се спазват стриктно, за да се сведат до минимум лекарствените грешки (включително недостатъчна доза и предозиране).

Други указания

- BLINCYTO е съвместим с полиолефин, PVC не-диетилхексилфталат (не DENP) или етил винил ацетат (EVA) инфузионни сакове/помпени касети.
- В края на инфузията неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Тези консумативи също са необходими, но **не** са включени в опаковката:

- Стерилни спринцовки за еднократна употреба
- Игла(и) с размер 21 - 23 (препоръчително)
- Вода за инжекции
- Инфузионен сак с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор;
 - За да се намали броя на асептичните прехвърляния, използвайте 250 ml предварително напълнен инфузионен сак. **Изчисляването на дозата на BLINCYTO се базира на обичаен обем на препълване от 265 до 275 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.**
 - Използвайте само полиолефин, PVC не-диетилхексилфталат (не-DEHP) или етилвинилацетат (EVA) инфузионни сакове/помпени касети.
- Полиолефинова, PVC не-DEHP или EVA интравенозна система със стерилен, апирогенен, вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер 0,2 микрометъра.
 - Уверете се, че системата е съвместима с инфузионната помпа.

Реконституирайте BLINCYTO с вода за инжекции. Не реконституирайте флаконите BLINCYTO с разтвора (стабилизатор).

За да напълните интравенозната система, използвайте само разтвора в сака, съдържащ КРАЙНИЯ приготвен инфузионен разтвор BLINCYTO. Не пълнете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Реконституиране на BLINCYTO

1. Определете броя на флаконите BLINCYTO, необходими за дозата и продължителността на инфузията.
2. С помощта на спринцовка, реконституирайте всеки флакон BLINCYTO прах за концентрат, като използвате 3 ml вода за инжекции. Насочете водата по стените на флакона BLINCYTO, а не директно върху лиофилизирания прах.
 - **Не реконституирайте BLINCYTO прах за концентрат с разтвора (стабилизатор).**
 - Добавянето на вода за инжекции към праха за концентрат води до общ обем 3,08 ml с крайна концентрация на BLINCYTO 12,5 µg/ml.
3. Внимателно завъртете флакона, за да се избегне прекомерно образуване на пяна.
 - **Не разклащайте.**
4. Проверете визуално реконституирания разтвор за видими частици и промяна на цвета по време на реконституирането и преди инфузия. Полученият разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт.
 - **Да не се използва, ако разтворът е мътен или има утайка.**

Приготвяне на инфузионен сак BLINCYTO

Проверете предписаната доза и времето за инфузия за всеки инфузионен сак BLINCYTO. За свеждане на грешките до минимум, **за приготвяне на инфузионен сак BLINCYTO използвайте конкретните обеми, описани в таблици 1 и 2.**

- Таблица 1 за пациенти с тегло, по-голямо или равно на 45 kg
 - Таблица 2 за пациенти с тегло под 45 kg
1. Използвайте инфузионен сак, предварително напълнен с 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, който обикновено съдържа общ обем от 265 до 275 ml.
 2. За да защитите инфузионния сак, с помощта на спринцовка асептично прехвърлете 5,5 ml от разтвора (стабилизатор) към инфузионния сак. Внимателно смесете съдържанието на сака, за да се избегне образуването на пяна. Изхвърлете останалия разтвор (стабилизатор).

3. С помощта на спринцовка прехвърлете асептично необходимия обем от реконституирания разтвор BLINCYTO в инфузионния сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и разтвора (стабилизатор). Внимателно смесете съдържанието на сака, за да се избегне образуването на пяна.
 - Вижте таблица 1 за пациентите с тегло, по-голямо или равно на 45 kg, за конкретния обем реконституиран BLINCYTO.
 - Вижте таблица 2 за пациентите с тегло под 45 kg (доза въз основа на ТП) за конкретния обем реконституиран BLINCYTO.
 - Изхвърлете флакона, съдържащ неизползван реконституиран разтвор BLINCYTO.
4. При асептични условия прикачете интравенозната тръбичка към инфузионния сак със стерилния вграден филтър с размер 0,2 микрона. Уверете се, че интравенозната система е съвместима с инфузионната помпа.
5. Отстранете въздуха от инфузионния сак. Това е особено важно при употреба с амбулаторна инфузионна помпа.
6. **Напълвайте интравенозната инфузионна система само с разтвора в сака, съдържащ КРАЙНИЯ приготвен инфузионен разтвор BLINCYTO.**
7. Да се съхранява в хладилник при 2°C – 8°C, ако не се използва веднага.

Таблица 1. За пациенти с телесно тегло по-голямо или равно на 45 kg: обеми натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтвор (стабилизатор) и реконституиран BLINCYTO, които трябва да се добавят в инфузионния сак

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)			250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)			5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	Реконституиран BLINCYTO	
			Обем	Флакони
24 часа	9 µg/ден	10 ml/час	0,83 ml	1
	28 µg/ден	10 ml/час	2,6 ml	1
48 часа	9 µg/ден	5 ml/час	1,7 ml	1
	28 µg/ден	5 ml/час	5,2 ml	2
72 часа	9 µg/ден	3,3 ml/час	2,5 ml	1
	28 µg/ден	3,3 ml/час	8 ml	3
96 часа	9 µg/ден	2,5 ml/час	3,3 ml	2
	28 µg/ден	2,5 ml/час	10,7 ml	4

Таблица 2. За пациенти с тегло по-малко от 45 kg: обеми на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтвор (стабилизатор) и реконституиран BLINCYTO, които трябва да се добавят в инфузионния сак

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
24 часа	5 µg/m ² /ден	10 ml/час	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
0,4 – 0,49	0,2 ml	1			
24 часа	15 µg/m ² /ден	10 ml/час	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
0,4 – 0,49	0,59 ml	1			

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
48 часа	5 µg/m ² /ден	5 ml/час	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 часа	15 µg/m ² /ден	5 ml/час	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
72 часа	5 µg/m ² /ден	3,3 ml/час	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 часа	15 µg/m ² /ден	3,3 ml/час	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (начален обем)				250 ml (обичаен обем излишък от 265 до 275 ml)	
Разтвор (стабилизатор) (фиксиран обем за 24, 48, 72 и 96-часова продължителност на инфузията)				5,5 ml	
Продължителност на инфузията	Доза	Скорост на инфузията	ТП (m²)*	Реконституиран BLINCYTO	
				Обем	Флакони
96 часа	5 µg/m ² /ден	2,5 ml/час	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 часа	15 µg/m ² /ден	2,5 ml/час	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

ТП = телесна повърхност

*Безопасността на прилагането на BLINCYTO при ТП под 0,4 m² не е установена.

За инструкции относно приложението, вижте кратката характеристика на продукта, точка 4.2.

Начин на приложение

Важна забележка: Не промивайте инфузионната система, особено при смяна на инфузионните сакове BLINCYTO. Промиването при смяната на саковете или при завършване на инфузията може да доведе до превишаване на дозата и последващи усложнения. Когато прилагате чрез многоканален интравенозен катетър, BLINCYTO трябва да се влива през един определен канал.

BLINCYTO инфузионен разтвор се прилага като непрекъсната интравенозна инфузия с постоянна скорост, с помощта на инфузионна помпа за период до 96 часа.

Инфузионният разтвор BLINCYTO трябва да се прилага с помощта на интравенозна система, която има стерилен, апиrogenен, вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер на порите 0,2 микрометра.

Инфузионният сак трябва да се сменя най-малко веднъж на всеки 96 часа от медицински специалист поради съображения за стерилност.

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворени флакони:

5 години (2°C - 8°C)

Приготвен разтвор:

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2°C - 8°C или 4 часа при или под 27°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране не допуска риск от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се разрежда веднага. Ако не се разрежда веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Разреден разтвор (приготвен инфузионен сак)

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 10 дни при 2°C - 8°C или 96 часа при или под 27°C.

От микробиологична гледна точка, приготвените инфузионни сакове трябва да се използват веднага. Ако не се използват веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.