

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BLINCYTO 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu.

Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań końcowe stężenie blinatumomabu wynosi 12,5 mikrograma/ml.

Blinatumomab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.

BLINCYTO proszek (proszek do sporządzania koncentratu): proszek barwy białej lub białawej.

Roztwór stabilizujący: bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór o wartości pH 7,0.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, nawrotową albo oporną na leczenie po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane.

Na początku leczenia zaleca się hospitalizację pacjenta w ciągu co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu.

Zaleca się, aby pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości lub występują obecnie klinicznie istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4), hospitalizować przez co najmniej 14 dni pierwszego cyklu leczenia. Zaleca się hospitalizację trwającą co najmniej 2 dni podczas drugiego cyklu leczenia. Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia produktem BLINCYTO podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów podczas drugiego cyklu leczenia stwierdzono późne występowanie pierwszych zaburzeń neurologicznych.

Zaleca się, aby wszystkie kolejne cykle leczenia były rozpoczynane lub wznawiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu.

Worki infuzyjne z produktem BLINCYTO należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin. Patrz sposób podawania.

### Dawkowanie

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia.

Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR/CRh\*), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjentom ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).

Masa ciała pacjenta	Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 mikrogramów /dobę w ciągłej infuzji	28 mikrogramów w/dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu	28 mikrogramów /dobę w ciągłej infuzji	14 dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 mikrogramów /m <sup>2</sup> /dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów /dobę)	15 mikrogramów w/m <sup>2</sup> /dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów w/dobę)		15 mikrogramów /m <sup>2</sup> /dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę)	

### *Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków*

Dorosłym pacjentom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Dzieciom i młodzieży deksametazon w dawce wynoszącej 10 mg/m<sup>2</sup> pc. (nie więcej niż 20 mg) należy podać doustnie lub dożylnie od 6 do 12 godzin przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem BLINCYTO (cykl 1., dzień 1.). Następnie należy podać deksametazon w dawce 5 mg/m<sup>2</sup> pc. doustnie lub dożylnie w ciągu 30 minut od rozpoczęcia cyklu leczenia produktem BLINCYTO (cykl 1., dzień 1.).

Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia.

Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym.

#### *Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi*

U pacjentów, u których odsetek białczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosi  $\geq 50\%$  lub liczba białczkowych komórek blastycznych we krwi obwodowej jest  $> 15\,000/\text{mikrolitr}$ , należy zastosować deksametazon (w dawce nie większej niż 24 mg/dobę).

#### *Dostosowanie dawki*

W stosownych przypadkach należy rozważyć czasowe lub całkowite przerwanie podawania produktu BLINCYTO, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności (patrz punkt 4.4): zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności.

Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, chyba że w tabeli poniżej podano inne zalecenia.

<b>Objawy toksyczności</b>	<b>Stopień*</b>	<b>Postępowanie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg</b>	<b>Postępowanie u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg</b>
Zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę.
	Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.

<b>Objawy toksyczności</b>	<b>Stopień*</b>	<b>Postępowanie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg</b>	<b>Postępowanie u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg</b>
Objawy neurotoksyczności	Drgawki	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, jeśli wystąpi więcej niż jeden napad drgawek.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, jeśli wystąpi więcej niż jeden napad drgawek.
	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę. Przy ponownym rozpoczęciu leczenia należy zastosować premedykację, podając deksametazon w dawce 24 mg. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę deksametazonu na przestrzeni 4 dni. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły przy dawce 9 mikrogramów/dobę albo gdy nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły w czasie stosowania dawki 5 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę lub nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
	Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
	Stopień 3.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę.
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Stopień 3.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę.	Jeśli objawy okażą się znaczące klinicznie, przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę.

<b>Objawy toksyczności</b>	<b>Stopień*</b>	<b>Postępowanie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg</b>	<b>Postępowanie u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg</b>
	Stopień 4.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu BLINCYTO.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu BLINCYTO.
Inne znaczące klinicznie (według oceny lekarza prowadzącego) działania niepożądane	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO, dopóki ich nasilenie nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m <sup>2</sup> pc./dobę.
	Stopień 4.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu BLINCYTO.	Rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu BLINCYTO.

\*Na podstawie klasyfikacji stopnia ciężkości wg Powszechnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.0. Objawy stopnia 3. są ciężkie, a stopnia 4. groźne dla życia.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), patrz punkt 5.1. Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia. Obecnie dostępne dane dotyczące dzieci przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

## Sposób podawania

**Ważne informacje: Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu BLINCYTO, zwłaszcza przy zmianie worków do infuzji. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Przy podawaniu produktu BLINCYTO przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał.**

Instrukcja dotycząca postępowania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Roztwór do infuzji BLINCYTO podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin.

Roztwór do infuzji dożylnych BLINCYTO należy podawać przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 mikrometra.

Początkowa objętość roztworu (270 ml) jest większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu wynikający z przygotowania zestawu do infuzji oraz aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO.

Roztwór produktu BLINCYTO należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

- 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin
- 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin
- 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin
- 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu BLINCYTO nie zmienia się.

### *Zmiana worków infuzyjnych*

Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem BLINCYTO.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

U pacjentów z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje, pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia.

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, ośpienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania BLINCYTO u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem BLINCYTO po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem BLINCYTO wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.

### Zakażenia

U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U dorosłych pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone.

Pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

### Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień  $\geq 4$ .) u pacjentów otrzymujących BLINCYTO (patrz punkt 4.8).



Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu BLINCYTO. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń.

Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) i zespół przesiąkania włóściczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) (np. niedociśnienie, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z zespołem przesiąkania włóściczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano histiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS).

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.8). Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem BLINCYTO (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową, zalecaną w punkcie 4.2.

W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

#### Zespół rozpadu guza

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień  $\geq 4$ .) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących BLINCYTO.

Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem BLINCYTO, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopurynol lub rasbirykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

#### Neutropenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów otrzymujących BLINCYTO obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania produktu BLINCYTO w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Leczenie produktem BLINCYTO wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności przerwania ani zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu BLINCYTO należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

### Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki.

Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO (patrz punkt 4.2).

### Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane.

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, patrz punkt 4.8.

### Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem BLINCYTO, w trakcie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego (patrz punkt 4.6).

### Zapobieganie ciąży

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem BLINCYTO i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

## Błędne podanie leku

Podczas leczenia produktem BLINCYTO zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstrukcji i rozcieńczenia) oraz podawania leku (patrz punkt 4.2).

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy dostarcza mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w trakcie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że „w zasadzie nie zawiera sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji. Wyniki badań *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazują na to, że blinatumomab nie wpływa na aktywność enzymów układu CYP450.

W ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia produktem BLINCYTO obserwuje się krótkotrwałe uwalnianie cytokin, które mogą hamować aktywność enzymów układu CYP450. U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze będące substratami CYP450 i nośnika o wąskim indeksie terapeutycznym należy w tym czasie monitorować występowanie objawów niepożądanych (np. po podaniu warfaryny) albo stężenie leku (np. cyklosporyny). W razie potrzeby należy dostosować dawkę przyjmowanego jednocześnie produktu leczniczego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem blinatumomabu na rozrodczość. W badaniu nad toksycznym wpływem na zarodek i płód, przeprowadzonym u myszy wykazano, że zastosowany w badaniu mysi substytut cząsteczki przenikał przez łożysko i nie wywierał działania embriotoksycznego ani teratogennego (patrz punkt 5.3). U ciężarnych myszy obserwowano oczekiwane zmniejszenie liczby komórek B i T, jednakże nie badano u płodów działań hematologicznych.

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

Blinatumomab nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

W przypadku ekspozycji w okresie ciąży, można oczekiwać, że u niemowląt dojdzie do niedoboru limfocytów B spowodowanego farmakologicznymi właściwościami produktu. W konsekwencji należy skontrolować u noworodków liczbę limfocytów B, a podanie szczepionek zawierających żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba limfocytów B powróci do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

## Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność. W trwających 13 tygodni badaniach toksyczności u myszy prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano niekorzystnego wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Blinatumomab wywiera poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą wystąpić: splątanie i dezorientacja, zaburzenia równowagi i koordynacji, ryzyko napadów drgawkowych oraz zaburzenia świadomości (patrz punkt 4.4). Ze względu na możliwość występowania zaburzeń neurologicznych pacjenci otrzymujący blinatumomab powinni w czasie podawania leku powstrzymać się od wykonywania niebezpiecznych prac i czynności, takich jak prowadzenie pojazdów albo obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn. Pacjentów należy bezwzględnie poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (N = 843).

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (24,8%), zaburzenia neurologiczne (13,8%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (10,1%), zespół uwalniania cytokin (3,3%) i zespół rozpadu guza (0,7%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (N = 843). W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często (≥ 1/10)</b>	<b>Często (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne <sup>a, b</sup> Zakażenia grzybicze <sup>a, b</sup> Zakażenia wirusowe <sup>a, b</sup> Zakażenia <sup>b</sup> - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone <sup>a, b</sup>	Posocznica Zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość <sup>1</sup> Neutropenia <sup>2</sup> Małopłytkowość <sup>3</sup> Leukopenia <sup>4</sup>	Leukocytoza <sup>5</sup> Limfopenia <sup>6</sup>	Limfadenopatia Histiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin <sup>a</sup>	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne <sup>a</sup>	Bezsенność	Stan splątania Dezorientacja	
Zaburzenia układu nerwowego <sup>a</sup>	Ból głowy Drżenie	Encefalopatia Afazja Parestezje Drgawki Zaburzenia poznawcze Osłabienie pamięci Zawroty głowy Senność Niedoczulica Uszkodzenie nerwu czaszkowego <sup>b</sup> Ataksja	Zaburzenia mowy
Zaburzenia serca	Tachykardia <sup>7</sup>		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie <sup>8</sup>	Nadciśnienie <sup>9</sup> Zaczerwienienie twarzy	Zespół przesiąkania włósniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Kaszel produktywny Niewydolność oddechowa Świszczący oddech	Duszność wysiłkowa Ostra niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty Zaparcie Ból brzucha		Zapalenie trzustki <sup>a</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia <sup>a,10</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>11</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból kończyny	Ból kości	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka <sup>12</sup> Dreszcze Obrzęk <sup>13</sup>	Ból w klatce piersiowej <sup>14</sup> Ból	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>a, 15</sup> Zmniejszenie stężenia immunoglobulin <sup>16</sup>	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją <sup>17</sup>		

<sup>a</sup> Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

<sup>b</sup> Określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 18.1)

Terminy odnoszące się do tego samego pojęcia medycznego lub stanu chorobowego zgrupowano razem i odnotowano w powyższej tabeli jako jedną reakcję niepożądaną. Terminy odpowiadające danej reakcji niepożądanej podano poniżej:

<sup>1</sup> Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi.

<sup>2</sup> Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.

<sup>3</sup> Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.

<sup>4</sup> Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek.

<sup>5</sup> Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.

<sup>6</sup> Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.

<sup>7</sup> Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej i tachykardii.

<sup>8</sup> Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.

<sup>9</sup> Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.

<sup>10</sup> Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.

<sup>11</sup> Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej i wysypki świądowej.

<sup>12</sup> Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.

<sup>13</sup> Obrzęk odnosi się do obrzęku twarzy, obrzęku uogólnionego, obrzęku i obrzęku obwodowego.

<sup>14</sup> Ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej.

<sup>15</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz.

<sup>16</sup> Zmniejszenie stężenia immunoglobulin odnosi się do zmniejszenia stężenia immunoglobulin G we krwi, zmniejszenia stężenia globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz zmniejszonego stężenia immunoglobulin

<sup>17</sup> Reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤ 2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie, wysypka, przyspieszony oddech, opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy i wysypka rumieniowa.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia neurologiczne*

U 66,0% pacjentów przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) wystąpiło przynajmniej jedno neurologiczne działanie niepożądane (w tym zaburzenia psychiczne), głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym. Ciężkie neurologiczne działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3. obserwowano odpowiednio u 11,6% i 12,1% pacjentów, przy czym ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były encefalopatia, drżenie, afazja, i

stan splątania. Zaburzenia neurologiczne były w większości (80,5%) odwracalne i ustępowały po przerwaniu podawania produktu BLINCYTO. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Zareportowano jeden przypadek śmiertelnej encefalopatii w jednoramiennym badaniu klinicznym wczesnej fazy II. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych opisano w punkcie 4.4.

#### *Zakażenia*

Wśród pacjentów leczonych produktem BLINCYTO zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia  $\geq 4.$ ) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych [np. poliomawirusem (BK)]. U dorosłych pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł  $< 2.$  Postępowanie kliniczne w przypadku zakażeń opisano w punkcie 4.4.

#### *Zespół uwalniania cytokin*

U pacjentów przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III ( $n = 267$ ) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II ( $n = 189$ ) występowanie ciężkich reakcji w postaci zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,4% pacjentów, przy czym czas do wystąpienia reakcji wynosił średnio 2 dni. U jednego pacjenta w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano zespół przesiąkania włósniczek. Postępowanie kliniczne w przypadku zespołu uwalniania cytokin opisano w punkcie 4.4.

#### *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*

U 22,4% pacjentów przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III ( $n = 267$ ) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II ( $n = 189$ ) zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz związane z tym objawy przedmiotowe i podmiotowe. Ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane stopnia  $\geq 3.$  (takie jak: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) obserwowano odpowiednio u 1,5% i 13,6% pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 4 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia produktem BLINCYTO. Zasadniczo, hepatologiczne działania niepożądane utrzymywały się krótko i szybko ustępowały, często pomimo kontynuacji leczenia produktem BLINCYTO. Postępowanie kliniczne w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych opisano w punkcie 4.4.

#### *Zapalenie trzustki*

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 7,5 dnia. Postępowanie kliniczne w przypadku zapalenia trzustki opisano w punkcie 4.4.

#### *Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia*

Zgłoszono przypadki leukoencefalopatii. U pacjentów, u których w badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego/tomografii komputerowej mózgu wykryto zmiany odpowiadające leukoencefalopatii, występowały jednocześnie ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym: stan splątania, drżenie, zaburzenia poznawcze, encefalopatia i drgawki. Chociaż istnieje możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego potwierdzonego przypadku choroby.

## Dzieci i młodzież

Produkt BLINCYTO oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B w badaniu fazy I/II dotyczącym zwiększania/oceny dawki, w którym 70 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 17 lat leczono z zastosowaniem zalecanej dawki i sposobu dawkowania.

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały gorączka (11,4%), gorączka neutropeniczna (11,4%), zespół uwalniania cytokin (5,7%), posocznica (4,3%), zakażenia powiązane z zestawem do infuzji (4,3%), przedawkowanie (4,3%), drgawki (2,9%), niewydolność oddechowa (2,9%), hipoksja (2,9%), zapalenie płuc (2,9%) i niewydolność wielonarządowa (2,9%).

Działania niepożądane notowane u dzieci i młodzieży leczonych produktem BLINCYNO były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych pacjentów. Do działań niepożądanych obserwowanych częściej (różnica  $\geq 10\%$ ) w grupie dzieci i młodzieży w porównaniu z grupą pacjentów dorosłych należały: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, gorączka, reakcje powiązane z infuzją, zwiększenie masy ciała i nadciśnienie.

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne w różnych podgrupach dzieci i młodzieży (płeć, wiek, region geograficzny).

Po podaniu dawki większej niż zalecana odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza, patrz punkt 4.4.

## Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i u osób w wieku poniżej 65 lat leczonych produktem BLINCYTO. Jednak pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

## Immunogenność

W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną u mniej niż 3% pacjentów leczonych BLINCYTO wynik testów na obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi był dodatni. Sześciu z tych pacjentów miało przeciwciała przeciwko blinatumomabowi z aktywnością neutralizującą in vitro. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie lub nawrotową ALL leczonych blinatumomabem nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko blinatumomabowi.

W przypadku podejrzenia rozwoju przeciwciał przeciwko blinatumomabowi o działaniu istotnym klinicznie, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu przedyskutowania sposobu wykonania badań tych przeciwciał. Szczegółowe dane kontaktowe podano w punkcie 6. ulotki dołączonej do opakowania.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).



## 4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki przedawkowania produktu BLINCYTO, w tym u jednego pacjenta, który w krótkim czasie otrzymał lek w dawce przekraczającej 133-krotnie zalecaną dawkę terapeutyczną. Po przedawkowaniu występowały działania niepożądane odpowiadające objawom obserwowanym u osób przyjmujących produkt w zalecanej dawce terapeutycznej, takie jak gorączka, drżenie i ból głowy. W razie przedawkowania należy wstrzymać podawanie leku w infuzji i monitorować stan pacjenta. Należy rozważyć wznowienie leczenia produktem BLINCYTO we właściwej dawce terapeutycznej po ustąpieniu wszystkich objawów toksyczności, ale nie wcześniej niż 12 godzin po przerwaniu podawania infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe.  
Kod ATC: L01XC19

#### Mechanizm działania

Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19, ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T (ang. T-cell receptor, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

#### Działanie farmakodynamiczne

U badanych pacjentów obserwowano jednolitą odpowiedź immuno-farmakodynamiczną. W czasie trwającej 4 tygodnie ciągłej infuzji odpowiedź farmakodynamiczna charakteryzowała się aktywacją i początkową redystrybucją limfocytów T, szybkim zmniejszeniem liczby obwodowych limfocytów B oraz przemijającym wzrostem poziomu cytokin.

Po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji lub zwiększeniu dawki leku obserwowano redystrybucję obwodowych limfocytów T (tj. adhezję limfocytów T na powierzchni śródbłonna naczyń krwionośnych i (lub) ich transmigrację w głąb tkanek). W ciągu pierwszych 1-2 dni liczba limfocytów T zmniejszała się, a następnie u większości pacjentów powracała do poziomu początkowego w ciągu 7 do 14 dni. U nielicznych chorych obserwowano wzrost liczby limfocytów T powyżej poziomu początkowego (ekspansja limfocytów T).

U większości pacjentów podczas leczenia dawką  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$  lub  $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dobę}$  liczba obwodowych limfocytów B gwałtownie się zmniejszała do niewykrywalnego poziomu. Nie wykazano ponownego wzrostu liczby obwodowych limfocytów B w trwającym 2 tygodnie okresie przerwy (bez leku) pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia blinatumomabem. Niepełne zmniejszenie liczby limfocytów B obserwowano w przypadku podawania leku w dawkach wynoszących

0,5 µg/m<sup>2</sup>/dobę i 1,5 µg/m<sup>2</sup>/dobę oraz u nielicznych osób nieodpowiadających na leczenie wyższymi dawkami.

U dzieci i młodzieży nie oznaczano poziomu limfocytów we krwi obwodowej.

Oznaczano poziom cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, a także TNF-α oraz IFN-γ i stwierdzono największy wzrost stężeń IL-6, IL-10 i IFN-γ. Przemijające zwiększenie stężenia cytokin odnotowano w okresie dwóch pierwszych dni po rozpoczęciu podawania blinatumomabu w infuzji. Podczas infuzji zwiększone stężenie cytokin powróciło do stanu początkowego w ciągu 24-48 godzin. W następnych cyklach leczenia zwiększenie stężenia cytokin wystąpił u mniejszej liczby pacjentów i był on słabiej zaznaczony niż w okresie pierwszych 48 godzin pierwszego cyklu leczenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

BLINCYTO podawano łącznie 456 pacjentom w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B podczas opisanych poniżej badań klinicznych fazy II i III.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO w porównaniu ze standardową chemioterapią oceniono w randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy III. Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 18 lat, ze stanem sprawności w skali ECOG ≤ 2 z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (z obecnością > 5% komórek blastycznych w szpiku i z: albo nawrotem w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT, albo z nieleczonym pierwszym nawrotem z czasem trwania pierwszej remisji < 12 miesięcy, albo z opornością na ostatnie leczenie).

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej BLINCYTO lub 1 z 4 wyszczególnionych a priori, wybranych przez badacza, standardowo stosowanych schematów chemioterapii. Randomizacja była stratyfikowana względem wieku (< 35 lat lub ≥ 35 lat), uprzedniego leczenia ratunkowego (tak lub nie) oraz uprzedniego allogenicznego HSCT (tak lub nie), jak oceniono w czasie uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu. Obie badane grupy były zrównoważone pod względem danych demograficznych i charakterystyki początkowej pacjentów (patrz tabela 1).

**Tabela 1. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa w badaniu fazy III**

Parametr	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
<b>Wiek</b>		
Mediana, lata (min, max)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Średnia, lata (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 lat, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
<b>Uprzednie leczenie ratunkowe</b>		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
<b>Uprzednie alloHSCT</b>		
	94 (34,7)	46 (34,3)
<b>Stopień sprawności w skali ECOG - n (%)</b>		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)

<b>Parametr</b>	<b>BLINCYTO (n = 271)</b>	<b>Standardowa chemioterapia (n = 134)</b>
Status oporności - n (%)		
Pierwotna oporność	46 (17,0)	27 (20,1)
Oporność na leczenie ratunkowe	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksymalny odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku - n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

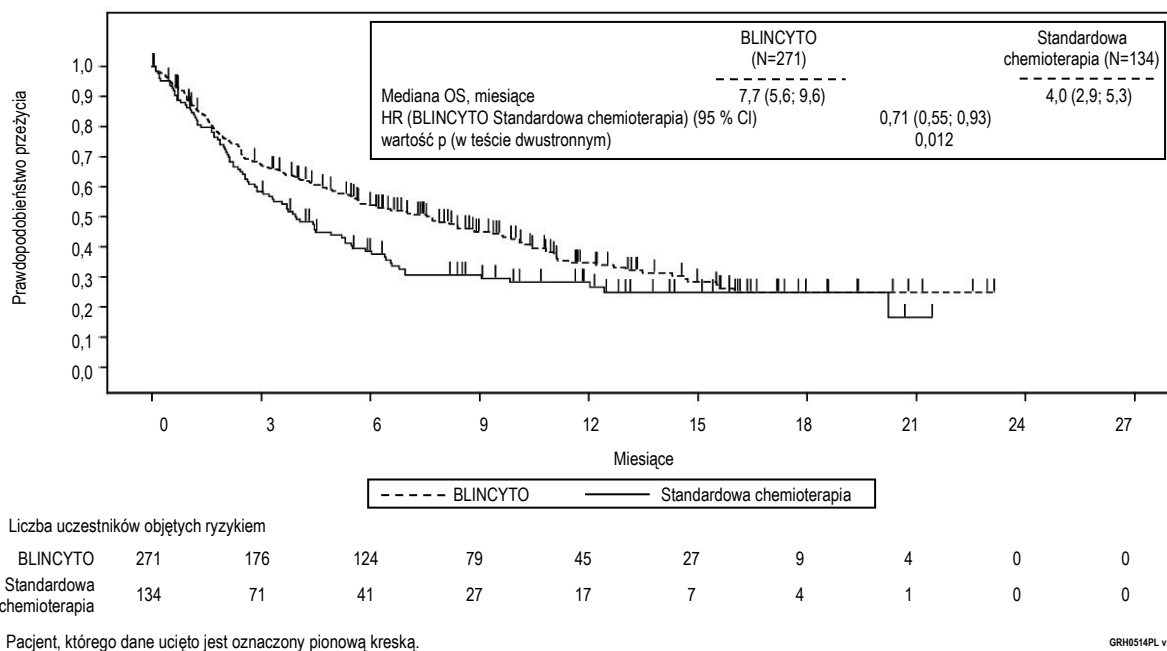
AlloHSCT = allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku kostnego  
SOC = leczenie standardowe

Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9 µg/dobę, a następnie 28 µg/dobę przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę docelową wynoszącą 28 µg/dobę podawano począwszy od dnia 1. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Dwustu sześćdziesięciu siedmiu (267) pacjentów, którym podawano BLINCYTO ukończyło średnio 2,0 cykle terapeutyczne; 109 pacjentów, którym podawano standardową chemioterapię ukończyło średnio 1,3 cyklu terapeutycznego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS wynosiła 4,0 miesiące (95% CI: 2,9; 5,3) w grupie otrzymującej standardową chemioterapię w porównaniu z 7,7 miesiąca (95% CI: 5,6; 9,6) w grupie leczonej BLINCYTO. Hazard względny (HR – hazard ratio) (95% CI) między grupami wynosił 0,71 (0,55; 0,93) na korzyść BLINCYTO i wskazywał na redukcję ryzyka o 29% w grupie przyjmującej BLINCYTO [wartość p = 0,012 (stratyfikowany test log-rank)]. Wykazano spójność wyników dotyczących OS w podgrupach według stratyfikacji.

Spójne wyniki obserwowano po odcięciu danych w momencie HSCT; mediana OS oceniana w momencie HSCT wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 5,3; 8,8) w grupie przyjmującej BLINCYTO oraz 3,9 miesiąca (95% CI: 2,8; 4,9) w grupie leczonej standardową chemioterapię (HR; 0,66; 95% CI: 0,50; 0,88; wartość p = 0,004). Wskaźnik śmiertelności po alloHSCT wśród wszystkich chorych, którzy nie otrzymali terapii przeciw białaczce wynosił 10/38 (26,3%; 95% CI: 13,4; 43,1) w grupie przyjmującej BLINCYTO i 3/12 (25%; 95% CI: 5,5; 57,2) w grupie leczonej standardową chemioterapię; ten sam wskaźnik śmiertelności po 100 dniach od alloHSCT wynosił 4/38 (12,4%; 95% CI: 4,8%; 29,9%) w grupie przyjmującej BLINCYTO i 0/12 (0%; 95% CI: nie do oszacowania) w grupie leczonej standardową chemioterapię. Wyniki dotyczące skuteczności w pozostałych kluczowych punktach końcowych badania streszczono w tabeli 2.

**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia**



**Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia**

	<b>BLINCYTO (n = 271)</b>	<b>Standardowa chemioterapia (n = 134)</b>
<b>Remisja całkowita (CR)</b>		
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> /CRI <sup>c</sup> , n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Różnica efektów leczenia [95% CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
wartość p	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Różnica efektów leczenia [95% CI]	17,9 (9,6 – 26,2)	
wartość p	< 0,001	
<b>Czas przeżycia wolny od zdarzeń<sup>d</sup></b>		
Szacunkowa wartość % po 6 miesiącach [95% CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
Szacunkowa wartość % po 18 miesiącach [95% CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95% CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
<b>Czas trwania odpowiedzi hematologicznej</b>		
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh <sup>*</sup> /CRI	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
<b>Odpowiedź na poziomie MRD<sup>e</sup> dla CR/CRh<sup>*</sup>/CRI</b>		
Pacjenci, u których możliwa była ocena MRD (%) [95% CI] <sup>f</sup>	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
<b>Długość trwania odpowiedzi na poziomie MRD –</b> Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI]	4,5 miesiąca (3,6; 9,0)	3,8 miesiąca (1,9; 19,0)

	<b>BLINCYTO (n = 271)</b>	<b>Standardowa chemioterapia (n = 134)</b>
<b>alloHSCT po rozpoczęciu badania – n (%)</b>		
Łączna liczba pacjentów	65 (24)	32 (23,9)
Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
<b>Czas do alloHSCT wśród wszystkich pacjentów po przeszczepie</b> Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (zakres międzykwartylowy)	3,7 miesiąca (3,0; 5,3) (n = 65)	3,1 miesiąca (2,6; 4,3) (n = 32)
<b>Czas do alloHSCT wśród osób z CR/CRh*/CRi</b> Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI] (szacowanie KM)	11,3 miesiąca (5,2; NE) (n = 119)	3,6 miesiąca (2,3; 7,2) (n = 33)
<b>Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT</b>		
n/n (%), [95% CI]	4/38; 12,4% (4,8; 29,9)	0/12; 0,0% (0,0; NE)

<sup>a</sup>. CR zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 100\ 000$ /mikrolitr i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 1000$ /mikrolitr].

<sup>b</sup>. CRh\* (remisja całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 50\ 000$ /mikrolitr i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 500$ /mikrolitr].

<sup>c</sup>. CRi (remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby i niepełną odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 100\ 000$ /mikrolitr lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 1000$ /mikrolitr].

<sup>d</sup>. Czas trwania EFS liczono od czasu randomizacji do daty przeprowadzenia oceny stopnia nasilenia choroby wskazującej na nawrót po osiągnięciu CR/CRh\*/CRi lub zgon, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej. Pacjentów, którzy nie osiągną CR/CRh\*/CRi w okresie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia kwalifikuje się jako niepowodzenie terapii, a ich czas trwania EFS jako 1 dzień.

<sup>e</sup>. Odpowiedź na poziomie minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) zdefiniowano jako MRD na podstawie wyniku oznaczeń metodą PCR lub cytometrii przepływową  $< 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>f</sup>. Pacjenci, którzy osiągnęli CR/CRh\*/CRi z przeprowadzoną oceną MRD po rozpoczęciu badania.

#### Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. health related quality of life)

W tym otwartym badaniu klinicznym jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL), zgłaszaną przez pacjentów mierzono za pomocą Kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka - Core 30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30, EORTC QLQ-C30). W przeprowadzonej post-hoc analizie wrażliwości w porównaniu z leczeniem standardowym, produkt BLINCYTO konsekwentnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia HRQoL (pogorszenie  $\geq 10$  punktów względem wartości początkowej) w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia [mediana dla B LINCYTO w porównaniu z leczeniem standardowym: 8,1 miesiąca i 1,0 miesiąc; HR = 0,60 (95% CI = 0,42; 0,85)], skal funkcjonalnych, skal objawowych i poszczególnych parametrów.

Produkt BLINCYTO był również oceniany w wielośrodkowym, otwartym jednoramiennym badaniu fazy II u 189 pacjentów. Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (pacjenci, u których wystąpił nawrót po pierwszej remisji utrzymującej się przez  $\leq 12$  miesięcy w przypadku pierwszej terapii ratującej lub nawrót albo choroba oporna na leczenie po pierwszej terapii ratującej, lub nawrót w ciągu 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) i posiadający  $\geq 10\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym).

Premedykacja, dawka produktu BLINCYTO w cyklu leczenia oraz droga podania były identyczne z tymi z badania fazy III. Stosowano obowiązkową profilaktykę płynu mózgowo rdzeniowego, polegającą na stosowaniu schematu dokanałowego wg zaleceń typowych dla instytucji lub wg zaleceń krajowych, w czasie tygodnia przed rozpoczęciem leczenia produktem BLINCYTO. BLINCYTO podawany był w ciągłej infuzji. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9 µg/dobę, a następnie 28 µg/dobę przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę docelową wynoszącą 28 µg/dobę podawano począwszy od pierwszego dnia każdego cyklu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Grupa leczona składała się ze 189 pacjentów, którym podano przynajmniej 1 infuzję dożylną produktu BLINCYTO; średnio pacjent otrzymał 1,6 cyklu. Pacjenci odpowiadający na leczenie produktem BLINCYTO, u których później stwierdzono nawrót choroby, mogli zdecydować się na ponowną kurację produktem BLINCYTO. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 39 lat (zakres: od 18 do 79 lat, w tym 25 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat): u 64 spośród 189 (33,9%) osób wykonano HSCT przed podaniem produktu BLINCYTO, a u 32 spośród 189 (16,9%) osób zastosowano wcześniej leczenie ratujące więcej niż 2 razy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek remisji całkowitych/remisji całkowitych z częściową regeneracją hematopoezy (CR/CRh\*) odnotowanych w ciągu 2 cykli leczenia produktem BLINCYTO. U osiemdziesięciu jeden spośród 189 (42,9%) pacjentów uzyskano CR/CRh\* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, przy czym w większości przypadków (64 z 81) odpowiedź na leczenie wystąpiła już w 1. cyklu. W grupie osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia uzyskano CR/CRh\* u 11 spośród 25 pacjentów (44,0%) (dane dotyczące bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku, patrz punkt 4.8). U czterech pacjentów uzyskano CR w cyklach terapii konsolidacyjnej, w związku z czym odsetek CR wyniósł łącznie 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%). U trzydziestu dwóch spośród 189 (17%) pacjentów wykonano allogeniczny HSCT po uzyskaniu CR/CRh\* po leczeniu produktem BLINCYTO (patrz tabela 3).

**Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia**

	<b>n (%)</b> <b>n = 189</b>	<b>95% CI</b>
Remisja całkowita (CR) <sup>1</sup> /Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (CRh*) <sup>2</sup>	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych <sup>3</sup>	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Remisja częściowa <sup>4</sup>	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby <sup>5</sup> (RFS) w przypadku CR/CRh*	5,9 miesiąca	[od 4,8 do 8,3 miesiąca]
Całkowity czas przeżycia	6,1 miesiąca	[od 4,2 do 7,5 miesiąca]

<sup>1</sup>. CR zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 100\ 000/\mu\text{l}$  i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 1000/\mu\text{l}$ ].

<sup>2</sup>. CRh\* zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi  $> 50\ 000/\mu\text{l}$  i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)  $> 500/\mu\text{l}$ ].

<sup>3</sup>. Szpik hipoplastyczny lub aplastyczny bez komórek blastycznych zdefiniowano jako obecność  $\leq 5\%$  komórek blastycznych, brak oznak choroby i niedostateczną odnowę liczby komórek krwi obwodowej: płytki krwi  $\leq 50\ 000/\mu\text{l}$  i (lub) ANC  $\leq 500/\mu\text{l}$ .

<sup>4</sup>. Częściową remisję zdefiniowano jako obecność 6% do 25% komórek blastycznych w szpiku kostnym ze zmniejszeniem ich odsetka co najmniej o 50% w stosunku do wartości początkowej.

<sup>5</sup>. Nawrót choroby zdefiniowano jako nawrót hematologiczny (większa niż 5% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym po CR) lub nawrót pozaszpikowy.

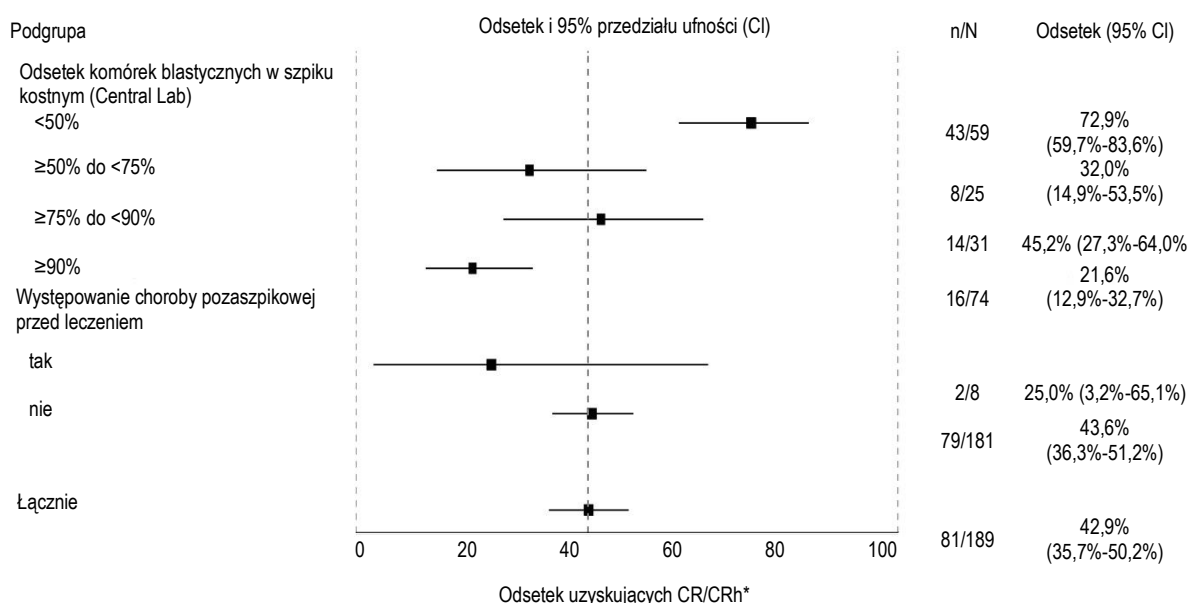
W określonej wcześniej analizie rozpoznawczej stwierdzono również odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) (zdefiniowaną jako MRD na podstawie wyniku oznaczeń metodą PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ) u 60 spośród 73 pacjentów z CR/CRh\* (82,2%) zakwalifikowanych do oceny MRD.

U pacjentów, u których wcześniej wykonano allogeniczny HSCT, uzyskano podobne odsetki odpowiedzi, jak u osób bez wcześniejszego HSCT. Odsetki odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów w podeszłym wieku były zbliżone do odsetek odpowiedzi stwierdzonych wśród pacjentów młodszych; nie stwierdzono znacznej różnicy między odsetkami remisji uzyskanymi przez pacjentów leczonych wcześniej różną liczbą linii terapii ratującej.

U pacjentów z pozaszpikową postacią choroby bez zajęcia OUN/bez zajęcia jąder (zdefiniowaną jako obecność co najmniej 1 zmiany o wielkości  $\geq 1,5$  cm) stwierdzoną w fazie przesiewowej (n = 8/189) odsetek klinicznej odpowiedzi na leczenie [25% (95% CI: 3,2-65,1)] był niższy niż u pacjentów bez cech choroby pozaszpikowej [n = 181, 43,6% (95% CI: 36,3 - 51,2)] (patrz rysunek 2).

U pacjentów z najbardziej rozległymi zmianami nowotworowymi, zidentyfikowanych na podstawie początkowego odsetka komórek blastycznych w szpiku kostnym ( $\geq 90\%$ ) wciąż wykazywano znaczącą kliniczną odpowiedź na leczenie, przy czym odsetek CR/CRh\* wyniósł u nich 21,6% (CI 12,9 – 32,7) (patrz rysunek 2). Najlepiej na leczenie produktem BLINCYTO odpowiadali pacjenci z mniej rozległymi zmianami nowotworowymi ( $< 50\%$ ), a odsetek CR/CRh\* wynosił u nich 72,9% (CI 59,7 – 83,6).

**Rysunek 2. Wykres drzewkowy przedstawiający odsetek CR/CRh\* w pierwszych dwóch cyklach leczenia w badaniu MT103-211 (podstawowa grupa pacjentów wyodrębniona do analizy statystycznej)**



n = liczba pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRh\* w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia w określonej podgrupie.

N = całkowita liczba pacjentów w określonej podgrupie.

Istnieje ograniczona ilość danych na temat pacjentów z późnym, pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B, definiowanym jako nawrót po upływie ponad 12 miesięcy od pierwszej remisji lub ponad 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych podczas pierwszej remisji. W badaniach klinicznych 88,9% (8/9) pacjentów z późnym pierwszym nawrotem choroby, definiowanym tak samo jak w indywidualnych badaniach, uzyskało CR/CRh\* w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia; 62,5% (6/9) uzyskało odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD), a u 37,5% (3/9)

wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,7 miesiąca (CI 3,1 - niemożliwe do oszacowania).

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność BLINCYTO oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu w jednej grupie u 93 pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (z drugim lub kolejnym nawrotem w szpiku kostnym, z nawrotem w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT albo oporną na inne leczenie i również z obecnością > 25% komórek blastycznych w szpiku). Było to badanie dwuczęściowe; część mająca ustalić dawkę służyła określeniu odpowiedniego schematu dawkowania, a w następnej części, oceniającej skuteczność zastosowano taki schemat dawkowania w jednej badanej grupie.

Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W części badania służącej ustaleniu dawki oceniano dawki do 30 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę. W części farmakokinetycznej badania i częściach dotyczących skuteczności zalecana dawka wynosiła 5 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniach od 1. do 7. oraz 15 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniach od 8. do 28. w cyklu 1. i 15 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniach od 1. do 28. w kolejnych cyklach. W przypadkach wystąpienia działań niepożądanych możliwe było korygowanie dawki. Pacjenci odpowiadający na leczenie produktem BLINCYTO, u których później stwierdzono nawrót choroby, mieli możliwość ponownego leczenia produktem BLINCYTO.

Leczona grupa badana (w częściach badania służących ustaleniu dawki, analizie farmakokinetyki i ocenie skuteczności) obejmowała 70 pacjentów, u których wykonano co najmniej jedną infuzję produktu BLINCYTO w zalecanej dawce; średnia liczba cykli leczenia wynosiła 1,5. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 8 lat (zakres: 7 miesięcy do 17 lat); u 40 z 70 pacjentów (57,1%) przed podaniem produktu BLINCYTO wykonano allogeniczny HSCT, natomiast u 39 z 70 pacjentów (55,7%) choroba była oporna na leczenie. Większość pacjentów miała rozległe zmiany nowotworowe (≥ 50% białaczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym) w początkowym etapie badania, przy medianie poziomu komórek blastycznych w szpiku wynoszącej 75,5%.

U 20 z 70 pacjentów (28,6%) uzyskano CR/CRh\* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, a u 17 z 20 (85%) już w 1. cyklu. U czterech pacjentów uzyskano status M1 szpiku kostnego, lecz nie spełnili oni kryterium morfologii krwi obwodowej w CR ani CRh\*. U 11 z 20 pacjentów (55%), u których uzyskano CR/CRh\*, wykonano allogeniczne HSCT. Odnotowano, że CR/CRh\* u pacjentów poniżej 2. roku życia wyniosło 40% (4/10), u pacjentów w wieku od 2 do 6 lat – 30,0% (6/20), a u pacjentów od 7. do 17. roku życia – 25% (10/40). U 3 pacjentów poniżej 1. roku życia, opornych na wcześniejsze leczenie i bez wykonanego wcześniej allogenicznego HSCT, zastosowano jeden cykl leczenia produktem BLINCYTO w dawce 5-15 µg/m<sup>2</sup>/dobę. U żadnego z tych 3 pacjentów poniżej 1. roku życia nie uzyskano CR/CRh\*; u jednego choroba się pogłębiła (OS 2,3 miesiąca), a u 2 pacjentów nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (OS odpowiednio 1,1 miesiąca i 8,7 miesiąca). Działania niepożądane odnotowane u niemowląt były podobne do tych stwierdzanych w całej grupie pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież). Wyniki dotyczące skuteczności: patrz Tabela 4.



**Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B**

	<b>n = 70</b>
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> , n (%) [95% CI]	20 (28.6%) [18.4% – 40.6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15.7%) [8.1% – 26.4%]
CRh <sup>*</sup> , n (%) [95% CI]	9 (12.9%) [6.1% – 23.0%]
Pełna odpowiedź na poziomie MRD przy CR /CRh <sup>*c</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31.5 – 76.9]
CR, n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23.4 – 83.3]
CRh <sup>*</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21.2 – 86.3]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) <sup>e</sup> przy CR /CRh <sup>*</sup> [95% CI]	6,8 miesiąca [2,2 do 12,0 miesięcy]
Całkowity czas przeżycia [95% CI]	7,5 miesiąca [4,0 do 11,8 miesięcy]
Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT <sup>f</sup>	
n/n (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

<sup>a</sup>. CR zdefiniowano jako stadium M1 szpiku kostnego (obecność  $\leq$  5% komórek blastycznych w szpiku kostnym), brak krążących komórek blastycznych lub postaci pozaszpikowej choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 100 000/mikrolitr i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 1000/mikrolitr] i brak nawrotu w ciągu 28 dni.

<sup>b</sup>. CRh<sup>\*</sup> zdefiniowano jako stadium M1 szpiku kostnego (obecność  $\leq$  5% komórek blastycznych w szpiku kostnym), brak krążących komórek blastycznych lub postaci pozaszpikowej choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 50 000/mikrolitr i ANC > 500/mikrolitr] i brak nawrotu w ciągu 28 dni.

<sup>c</sup>. Pełna odpowiedź MRD Brak wykrywalnych oznak komórek białaczkowych w badaniu PCR i cytometrii przepływowej

<sup>d</sup>. n1: liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź MRD i odpowiadający status remisji; n2: liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiadający status remisji. Jednego pacjenta z odpowiedzią CR/CRh<sup>\*</sup>, lecz bez danych dotyczących statusu MRD, uznano za pacjenta bez odpowiedzi MDR.

<sup>e</sup>. Nawrót choroby zdefiniowano jako nawrót hematologiczny (większa niż 25% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym po CR) lub nawrót pozaszpikowy.

<sup>f</sup> Uwzględniono wyłącznie pacjentów z HSCT w remisji CR/CRh<sup>\*</sup> (bez leków przeciwbiałaczkowych podanych przed HSCT).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że u dorosłych pacjentów farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$  (co odpowiada w przybliżeniu dawce 9-162  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ). Po podaniu leku w ciągłej infuzji stężenie stanu stacjonarnego w surowicy krwi ( $C_{ss}$ ) osiągnęte było w ciągu jednego dnia i nie zmieniało się z upływem czasu. Wzrost średnich wartości  $C_{ss}$  był mniej więcej proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek. W przypadku stosowania dawek klinicznych wynoszących 9 mikrogramów/dobę i 28 mikrogramów/dobę w leczeniu nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, średnia wartość  $C_{ss}$  wynosiła odpowiednio 230 (SD 359) pg/ml i 612 (SD 532) pg/ml.

### Dystrybucja

Szacunkowa średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej ( $V_z$ ) wynosiła 4,52 (SD 2,89) l po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji dożylniej.

### Metabolizm

Nie określono szlaku metabolicznego blinatumomabu. Uważa się, że tak jak inne leki białkowe, blinatumomab rozkładany jest w procesach katabolicznych do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.

### Eliminacja

Szacunkowa średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji u pacjentów otrzymujących lek podczas badań klinicznych wyniosła 2,92 (SD 2,83) l/godz. Średni okres półtrwania produktu wyniósł 2,11 (SD 1,42) godziny. W przypadku podawania

blinatumomabu w badanych dawkach klinicznych tylko niewielka (pomijalna) ilość leku wydalana była z moczem.

#### Pole powierzchni ciała, płeć i wiek

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji, aby ocenić wpływ danych demograficznych na farmakokinetykę blinatumomabu. Wyniki analizy wskazują na to, że wiek (od 7 miesiąca do 80 lat) i płeć nie mają wpływu na farmakokinetykę blinatumomabu. Pole powierzchni ciała (od 0,37 do 2,70 m<sup>2</sup>) wpływa na farmakokinetykę blinatumomabu. Jednak wpływ jest bardzo niewielki u osób dorosłych, a dawkowanie w przeliczeniu na pole powierzchni ciała zaleca się stosować u dzieci i młodzieży.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W analizach farmakokinetycznych wykazano mniej więcej dwukrotną różnicę średnich wartości klirensu blinatumomabu między pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności a osobami z prawidłową czynnością nerek. Stwierdzono jednak znaczną zmienność międzyosobniczą (CV% do 95,6%), a wartości klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mieściły się zasadniczo w takim samym zakresie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przewiduje się znaczącego klinicznie wpływu czynności nerek na wyniki leczenia.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens blinatumomabu oceniano na podstawie początkowych stężeń AlAT i AspAT. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak związku między stężeniami AlAT lub AspAT a klirensiem blinatumomabu.

#### Dzieci i młodzież

Wydaje się, że u dzieci i młodzieży farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 30 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę. W zalecanych dawkach średnie (SD) stężenie stanu stacjonarnego (C<sub>ss</sub>) wynosiło 162 (179) i 533 (392) pg/ml po dawkach odpowiednio 5 i 15 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę. Średnia oszacowana (SD) objętość dystrybucji (V<sub>z</sub>), klirens (CL) i biologiczny okres półtrwania (t<sub>1/2,z</sub>) wynosiły odpowiednio 3,91 (3,36) l/m<sup>2</sup>, 1,88 (1,90) l/godz./m<sup>2</sup> pc. i 2,19 (1,53) godziny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania nad toksycznością blinatumomabu i jego mysiego substytutu, stosowanych w powtarzanych dawkach, ujawniły spodziewaną aktywność farmakologiczną (w tym uwalnianie cytokin, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów T oraz komórkowości tkanki limfoidalnej). Zmiany te cofnęły się po zaprzestaniu leczenia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu blinatumomabu na rozród. W przeprowadzonym u myszy badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód, mysiego substytutu cząsteczki przenikał przez łożysko w ograniczonym zakresie (stosunek stężenia w surowicy płodu do stężenia w surowicy matki wyniósł < 1%) i nie wywierał toksycznego wpływu ani działań teratogennych na zarodek ani na płód. U ciężarnych samic myszy obserwowano przewidywane zmniejszenie liczby limfocytów B i T, ale nie oceniano wpływu na układ krwiotwórczy u płodów. Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny związanego z leczeniem wpływu na płodność. W badaniach toksyczności prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Trehaloza dwuwodna  
Lizyny chlorowodorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

#### Roztwór stabilizujący

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Lizyny chlorowodorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarte fiołki

5 lat

#### Roztwór po rekonstytucji

Wykazano, że w czasie użytkowania produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rekonstytucji produkt powinien być natychmiast rozcieńczony, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie rozcieńczony natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

#### Rozcieńczony roztwór (przygotowany w worku infuzyjnym)

Wykazano, że w czasie użytkowania produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 10 dni w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 96 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowane worki infuzyjne powinny być użyte natychmiast. Jeśli nie zostaną użyte natychmiast, za czas i warunki ich przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj worki nie powinny być przechowywane dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, jeśli proces rozcieńczania nie odbywał się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w lodówce (od 2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie produktu BLINCYTO zawiera 1 fiołkę proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiołkę roztworu stabilizującego:

- 38,5 mikrograma blinatumomabu w postaci proszku w fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off” oraz
- 10 ml roztworu w fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i uszczelnieniem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip off”.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

##### Przygotowanie w warunkach aseptycznych

Infuzja musi być przygotowana w warunkach aseptycznych. BLINCYTO powinien być przygotowany:

- przez wykwalifikowanego pracownika w warunkach aseptycznych zgodnie z zasadami dobrej praktyki. Dotyczy to zwłaszcza aseptycznej techniki przygotowania produktów podawanych drogą pozajelitową;
- w komorze z laminarnym przepływem powietrza lub w komorze bezpieczeństwa biologicznego przy zachowaniu standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego sposobu obchodzenia się z lekami podawanymi dożylnie.

Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania zbyt małej dawki), ważne jest, aby ściśle przestrzegać zamieszczonej w tym punkcie instrukcji przygotowywania i podawania leku.

##### Specjalne instrukcje ułatwiające prawidłowe przygotowanie

- Roztwór stabilizujący znajduje się w opakowaniu produktu BLINCYTO. Służy do stabilizacji zawartości napełnionego worka infuzyjnego przed dodaniem gotowego do podania roztworu BLINCYTO. **Tego roztworu stabilizującego nie wolno używać do rekonstytucji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
- Całkowita objętość roztworu BLINCYTO po rekonstytucji i rozcieńczeniu będzie większa od objętości do podawania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu w przestrzeni martwej zestawu do przetoczeń. Dzięki temu można mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO.
- Przygotowując worek do infuzji, należy usunąć z niego całe powietrze. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia ambulatoryjnej pompy infuzyjnej.
- Aby zmniejszyć ryzyko błędnego obliczenia dawki, należy użyć określonych objętości opisanych poniżej w instrukcji rekonstytucji i rozcieńczenia produktu.

### Inne instrukcje

- Produkt BLINCYTO nadaje się do użycia z workami infuzyjnymi/kasetami pompy infuzyjnej wykonanymi z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Parametry pompy infuzyjnej: pompa infuzyjna użyta do podania roztworu do infuzji BLINCYTO powinna być wyposażona w możliwość zaprogramowania, zablokowania oraz alarm. Nie należy używać pomp elastomerowych.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Przygotowanie roztworu do infuzji

Poniżej podano specjalne instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczania dla każdej dawki produktu i czasu trwania infuzji. Należy sprawdzić przepisaną dawkę produktu BLINCYTO oraz czas trwania infuzji, a następnie wybrać odpowiedni sposób przygotowania produktu do podania z sekcji poniżej. W tabeli 5 zamieszczono wytyczne dotyczące pacjentów o masie ciała równej lub większej niż 45 kg, natomiast w tabeli 6 i tabeli 7 znajdują się wytyczne dotyczące pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg. Należy wykonywać kolejno czynności procesu rekonstrukcji produktu BLINCYTO oraz przygotowania worka do infuzji opisane pod tabelą 7.

**Tabela 5. Dla pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego**

<b>Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)</b>			250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>			5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
9 mikrogramów/ dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	0,83 ml (1)
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,7 ml (1)
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	2,5 ml (1)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	3,3 ml (2)
28 mikrogramów/ dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	2,6 ml (1)
	48 godzin	5 ml/godzinę	5,2 ml (2)
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	8 ml (3)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	10,7 ml (4)

**Tabela 6. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego przy dawkowaniu 5 mikrogramów/m<sup>2</sup>/dobę**

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
Roztwór stabilizujący				5,5 ml
Dawka	Czas trwania infuzji	Prędkość infuzji	pc. (m <sup>2</sup> )	Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)
5 mikrogramów/ m <sup>2</sup> pc./dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	1,50-1,59	0,70 ml (1)
			1,40-1,49	0,66 ml (1)
			1,30-1,39	0,61 ml (1)
			1,20-1,29	0,56 ml (1)
			1,10-1,19	0,52 ml (1)
			1,00-1,09	0,47 ml (1)
			0,90-0,99	0,43 ml (1)
			0,80-0,89	0,38 ml (1)
			0,70-0,79	0,33 ml (1)
			0,60-0,69	0,29 ml (1)
			0,50-0,59	0,24 ml (1)
	0,40-0,49	0,20 ml (1)		
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,50-1,59	1,4 ml (1)
			1,40-1,49	1,3 ml (1)
			1,30-1,39	1,2 ml (1)
			1,20-1,29	1,1 ml (1)
			1,10-1,19	1,0 ml (1)
			1,00-1,09	0,94 ml (1)
			0,90-0,99	0,85 ml (1)
			0,80-0,89	0,76 ml (1)
			0,70-0,79	0,67 ml (1)
			0,60-0,69	0,57 ml (1)
			0,50-0,59	0,48 ml (1)
	0,40-0,49	0,39 ml (1)		
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	1,50-1,59	2,1 ml (1)
			1,40-1,49	2,0 ml (1)
			1,30-1,39	1,8 ml (1)
			1,20-1,29	1,7 ml (1)
			1,10-1,19	1,6 ml (1)
			1,00-1,09	1,4 ml (1)
			0,90-0,99	1,3 ml (1)
			0,80-0,89	1,1 ml (1)
			0,70-0,79	1 ml (1)
			0,60-0,69	0,86 ml (1)
			0,50-0,59	0,72 ml (1)
	0,40-0,49	0,59 ml (1)		
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	1,50-1,59	2,8 ml (1)
			1,40-1,49	2,6 ml (1)
			1,30-1,39	2,4 ml (1)
			1,20-1,29	2,3 ml (1)
1,10-1,19			2,1 ml (1)	
1,00-1,09			1,9 ml (1)	
0,90-0,99			1,7 ml (1)	
0,80-0,89			1,5 ml (1)	

<b>Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)</b>				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>				5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>pc. (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
			0,70-0,79	1,3 ml (1)
			0,60-0,69	1,2 ml (1)
			0,50-0,59	0,97 ml (1)
			0,40-0,49	0,78 ml (1)

**Tabela 7. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego przy dawkowaniu 15 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę**

<b>Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)</b>				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>				5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>pc. (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
<b>15 mikrogramów/ m<sup>2</sup> pc./dobę</b>	24 godziny	10 ml/godzinę	1,50-1,59	2,1 ml (1)
			1,40-1,49	2,0 ml (1)
			1,30-1,39	1,8 ml (1)
			1,20-1,29	1,7 ml (1)
			1,10-1,19	1,6 ml (1)
			1,00-1,09	1,4 ml (1)
			0,90-0,99	1,3 ml (1)
			0,80-0,89	1,1 ml (1)
			0,70-0,79	1,00 ml (1)
			0,60-0,69	0,86 ml (1)
			0,50-0,59	0,72 ml (1)
	0,40-0,49	0,59 ml (1)		
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,50-1,59	4,2 ml (2)
			1,40-1,49	3,9 ml (2)
			1,30-1,39	3,7 ml (2)
			1,20-1,29	3,4 ml (2)
			1,10-1,19	3,1 ml (2)
			1,00-1,09	2,8 ml (1)
			0,90-0,99	2,6 ml (1)
			0,80-0,89	2,3 ml (1)
			0,70-0,79	2,0 ml (1)
			0,60-0,69	1,7 ml (1)
			0,50-0,59	1,4 ml (1)
	0,40-0,49	1,2 ml (1)		
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	1,50-1,59	6,3 ml (3)
			1,40-1,49	5,9 ml (3)
			1,30-1,39	5,5 ml (2)
			1,20-1,29	5,1 ml (2)
			1,10-1,19	4,7 ml (2)
			1,00-1,09	4,2 ml (2)
			0,90-0,99	3,8 ml (2)
			0,80-0,89	3,4 ml (2)
	0,70-0,79	3,0 ml (2)		

<b>Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)</b>				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>				5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>pc. (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
			0,60-0,69	2,6 ml (1)
			0,50-0,59	2,2 ml (1)
			0,40-0,49	1,8 ml (1)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	1,50-1,59	8,4 ml (3)
			1,40-1,49	7,9 ml (3)
			1,30-1,39	7,3 ml (3)
			1,20-1,29	6,8 ml (3)
			1,10-1,19	6,2 ml (3)
			1,00-1,09	5,7 ml (3)
			0,90-0,99	5,1 ml (2)
			0,80-0,89	4,6 ml (2)
			0,70-0,79	4,0 ml (2)
			0,60-0,69	3,4 ml (2)
			0,50-0,59	2,9 ml (2)
0,40-0,49	2,3 ml (1)			

pc. = powierzchnia ciała

Podane niżej artykuły również są wymagane, ale **nie** zostały uwzględnione w opakowaniu produktu:

- Jałowe strzykawki przeznaczone do jednorazowego użycia
- Igła(-y) o rozmiarze 21-23 G (zalecane)
- Woda do wstrzykiwań
- Worek infuzyjny o pojemności 250 ml fabrycznie napełniony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%);
  - W celu maksymalnego ograniczenia liczby przeniesień roztworu w sposób aseptyczny należy używać fabrycznie napełnionych worków infuzyjnych o pojemności 250 ml. **Dawkę produktu BLINCYTO wylicza się na podstawie występującego zazwyczaj nadmiaru objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wynoszącej od 265 do 275 ml.**
  - Należy używać wyłącznie worków infuzyjnych/kaset pompy infuzyjnej wykonanych z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Cewniki do infuzji wykonane z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA) z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 µm.
  - Należy upewnić się, że cewnik jest zgodny z pompą infuzyjną.

*Rekonstytucja oraz przygotowanie roztworu produktu BLINCYTO do infuzji przy użyciu gotowego worka infuzyjnego o pojemności 250 ml napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).*

1. Należy użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml fabrycznie napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zazwyczaj zawierającego od 265 do 275 ml roztworu.
2. W celu stabilizacji zawartości worka infuzyjnego, za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny 5,5 ml roztworu stabilizującego do worka infuzyjnego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Fiolkę z pozostałością roztworu stabilizującego należy wyrzucić.



3. Za pomocą strzykawki rozpuścić BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu stanowiący zawartość każdej fiolki w 3 ml wody do wstrzykiwań. Podczas rekonstytucji wodę do wstrzykiwań wstrzykiwać po bocznej ścianie fiolki. Wymieszać zawartość, delikatnie obracając fiolkę, aby nie dopuścić do powstania piany. Nie potrząsać.
  - **Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstytucji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
  - Po dodaniu wody do wstrzykiwań do proszku do sporządzania koncentratu otrzymuje się w sumie 3,08 ml roztworu produktu BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 µg/ml.
4. Podczas rekonstytucji i przed podaniem leku w infuzji obejrzyć roztwór i sprawdzić, czy nie zmienił barwy i nie zawiera zanieczyszczeń stałych. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty. **Nie używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.**
5. Za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny rozpuszczony roztwór produktu BLINCYTO do worka infuzyjnego (w tabelach od 5 do 7 wskazano odpowiednie ilości rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO). Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Wszelkie pozostałości roztworu BLINCYTO po rekonstytucji należy wyrzucić.
6. W warunkach aseptycznych podłączyć do worka infuzyjnego cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrometra.
7. Usunąć powietrze z worka i przygotować zestaw do przetoczeń, używając **wyłącznie** gotowego do podania roztworu do infuzji dożylnych. **Nie używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do płukania zestawu do przetoczeń.**
8. Jeśli produkt nie zostanie użyty od razu, przechowywać go w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1047/001

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2016

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
  - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu BLINCYTO w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami w danym kraju treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt BLINCYTO jest dostępny w obrocie, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą ordynować, wydawać i stosować produkt BLINCYTO, otrzymają następujące pakiety edukacyjne:

- Materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy
- Materiały edukacyjne przeznaczone dla farmaceutów
- Materiały edukacyjne przeznaczone dla pielęgniarek
- Materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów/opiekunów
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta

**Materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy** powinny zawierać:

1. Odnosnik do **Charakterystyki Produktu Leczniczego** (ChPL)
2. **Informator dla lekarzy** powinien zawierać następujące najważniejsze elementy:
  - Uwagi dotyczące znaczenia zgłaszania działań niepożądanych
  - Informacje dotyczące leczenia produktem BLINCYTO, dawkowania i sposobu podawania, czasu hospitalizacji, kryteriów wstrzymania i (lub) całkowitego przerwania leczenia

Informacje dotyczące błędnego podania leku

- Dane z badań klinicznych, przyczyny błędnego podania leku, częstość występowania, stopień nasilenia i skutki
- Przypomnienie o konieczności przekazania pacjentom porad dotyczących sposobu ograniczenia ryzyka błędnego podania leku w przypadku stosowania pompy infuzyjnej

Informacje dotyczące zdarzeń neurologicznych

- Dane z badań klinicznych, częstość występowania i stopień nasilenia (obserwowano objawy neurotoksyczności stopnia 3. i 4.)
- Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurotoksyczności
- Sposób postępowania w przypadku wystąpienia neurotoksyczności (w tym modyfikacja dawki i przerwanie dawkowania)
- Zalecenia dla pacjentów dotyczące powstrzymania się od prowadzenia pojazdów w czasie stosowania produktu BLINCYTO oraz niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych

**Materiały edukacyjne przeznaczone dla farmaceutów** powinny zawierać:

1. Odnosnik do **Charakterystyki Produktu Leczniczego** (ChPL)
2. **Informator dla farmaceutów** zawierający następujące najważniejsze elementy:
  - Uwagi dotyczące znaczenia zgłaszania działań niepożądanych
  - Szczegółowy opis procedury rekonstrukcji i przygotowania roztworu do infuzji produktu BLINCYTO przeznaczonego do podawania dożylnego w warunkach aseptycznych z zastosowaniem technik aseptycznych.

**Materiały edukacyjne przeznaczone dla pielęgniarek** powinny zawierać:

1. Odnośnik do **Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)**
2. **Informator edukacyjny dla pielęgniarek** zawierający następujące najważniejsze elementy:
  - Uwagi dotyczące znaczenia zgłaszania działań niepożądanych
  - Opis procedury podawania produktu BLINCYTO
  - Opis zasad monitorowania pacjentów i sposobu postępowania w przypadku wystąpienia wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów zdarzeń neurologicznych
  - Zalecenia dla pacjentów dotyczące powstrzymania się od prowadzenia pojazdów w czasie stosowania produktu BLINCYTO oraz niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego/pielęgniarki w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych

**Materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów (i opiekunów)** powinny zawierać:

1. **Informator dla pacjentów** zawierający następujące najważniejsze elementy:
  - Uwagi dotyczące znaczenia zgłaszania działań niepożądanych
  - Opis procedury podawania produktu BLINCYTO oraz sposobu zmniejszenia ryzyka błędnego podania leku w przypadku stosowania pompy infuzyjnej
  - Opis głównych przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów zdarzeń neurologicznych oraz podkreślenie znaczenia niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego lub pielęgniarki w razie wystąpienia objawów
  - Zalecenia dla pacjentów dotyczące powstrzymania się od prowadzenia pojazdów w czasie stosowania produktu BLINCYTO
2. Odnośnik do **ulotki dołączonej do opakowania**

**Karta ostrzegawcza dla pacjenta** powinna zawierać:

- Ostrzeżenie dla członków fachowego personelu medycznego zajmujących się pacjentem w dowolnych okolicznościach, w tym także w nagłych przypadkach, dotyczące stosowania produktu BLINCYTO przez pacjenta
  - Dane kontaktowe lekarza ordynującego produkt BLINCYTO
  - Datę rozpoczęcia leczenia produktem BLINCYTO
  - Uwagi dotyczące znaczenia zgłaszania działań niepożądanych
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): Badanie 20150136: badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu oraz skuteczności, użytkowania i metod leczenia stosowanych w praktyce klinicznej*	Q42021

\* Protokół badania należy sporządzić i przedłożyć do oceny Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w ciągu 2 miesięcy po wydaniu decyzji przez Komisję Europejską.

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): wnioskodawca powinien przedłożyć ostateczne wyniki dla dodatkowego badania obserwacyjnego w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa produktu BLINCYTO, w tym aspektów rozwojowych, HSCT i wtórnego nowotworu złośliwego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka biorących udział w Badaniu 20120215*.	Q42036

\* Protokół badania należy sporządzić i przedłożyć do oceny Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w ciągu 3 miesięcy po wydaniu decyzji przez Komisję Europejską.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE TEKSTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BLINCYTO 38,5 mikrograma, proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji  
Blinatumomab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu.  
Po rekonstytucji wodą do wstrzykiwań w każdej fiolce znajduje się 12,5 mikrograma/ml blinatumomabu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Proszek: kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, lizyny chlorowodorek, polisorbát 80 i sodu wodorotlenek.  
Roztwór stabilizujący: kwas cytrynowy jednowodny (E330), lizyny chlorowodorek, polisorbát 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.  
Więcej informacji podano w ulotce.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji:  
1 fiolka proszku.  
1 fiolka roztworu stabilizującego. Należy dodać wyłącznie do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu.

#### **5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy wstrząsać roztworu po rekonstytucji.



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać i transportować w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1047/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA Z PROSZKIEM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA**

BLINCYTO 38,5 µg proszek do sporządzania koncentratu  
Blinatumomab  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOŁKA Z ROZTWÓREM STABILIZUJĄCYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA**

Roztwór stabilizujący.  
BLINCYTO

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

10 ml

**6. INNE**

Należy dodać wyłącznie do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### **BLINCYTO 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji** Blinatumomab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek BLINCYTO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BLINCYTO
3. Jak stosować lek BLINCYTO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BLINCYTO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek BLINCYTO i w jakim celu się go stosuje**

Aktywnym składnikiem leku BLINCYTO jest blinatumomab. Blinatumomab należy do grupy leków zwanych lekami przeciwnowotworowymi, których docelowym miejscem działania są komórki nowotworowe.

Lek BLINCYTO stosowany jest w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Ostra białaczka limfoblastyczna jest nowotworem krwi, w którym dochodzi do niekontrolowanego rozrostu krwinek białych zwanych limfocytami B. Działanie leku polega na umożliwieniu układowi immunologicznemu organizmu atakowania i niszczenia tych nieprawidłowych krwinek białych.

Lek BLINCYTO stosuje się w leczeniu dzieci od 1. roku życia, młodzieży oraz młodocianych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), gdy wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne lub już nie daje rezultatów.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BLINCYTO**

##### **Kiedy nie stosować leku BLINCYTO:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na blinatumomab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjentka karmi piersią.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Przed rozpoczęciem stosowania leku BLINCYTO** należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką opisane niżej sytuacje. Lek BLINCYTO może być nieodpowiedni dla pacjentów:

- u których kiedykolwiek występowały zaburzenia neurologiczne, np.: drżenie, nieprawidłowe zmiany czucia, drgawki, utrata pamięci, splątanie, dezorientacja, utrata równowagi lub problemy z mówieniem. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wciąż występują aktywne choroby lub zaburzenia neurologiczne. W przypadku wykazania obecności przerzutów białaczki w mózgu i (lub) rdzeniu kręgowym konieczne może być wyleczenie tych zmian przed rozpoczęciem terapii lekiem BLINCYTO. Lekarz przeprowadzi ocenę układu nerwowego i wykona badania zanim zadecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek BLINCYTO. W trakcie leczenia lekiem BLINCYTO pacjent może wymagać szczególnej uwagi lekarza.
- jeśli u pacjenta rozpoznano aktywne zakażenie.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła reakcja na infuzję po wcześniejszym podaniu leku BLINCYTO. Objawami mogą być: sapanie, nagłe zaczerwienienie twarzy, opuchnięcie twarzy, trudności w oddychaniu, niskie lub wysokie ciśnienie krwi.
- jeśli w najbliższej przyszłości u pacjenta może być konieczne podanie jakichkolwiek szczepionek, na przykład ze względu na konieczność wyjazdu za granicę. Niektórych szczepionek nie wolno podawać w okresie dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem BLINCYTO, w trakcie leczenia i przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Lekarz sprawdzi, czy pacjent powinien zostać zaszczepiony.

**Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce**, jeśli w trakcie przyjmowania leku BLINCYTO u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych niżej reakcji, ponieważ może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia i modyfikacja dawki:

- jeśli u pacjenta wystąpią drgawki, problemy z mówieniem albo mowa stanie się niewyraźna, splątanie i dezorientacja lub utrata równowagi.
- jeśli u pacjenta pojawią się dreszcze, drżenie lub wrażenie gorąca; ponieważ mogą to być objawy zakażenia, należy zmierzyć temperaturę ze względu na możliwość wystąpienia gorączki.
- jeśli u pacjenta podczas infuzji wystąpi reakcja w postaci zawrotów głowy, zasłabnięcia bliskiego omdleniu, nudności, obrzęku twarzy, problemów z oddychaniem, świszczącego oddechu lub wysypki.
- jeśli u pacjenta wystąpi ostry i nieustępujący ból brzucha, któremu mogą towarzyszyć lub nie, nudności i wymioty, gdyż mogą to być objawy poważnego lub mogącego zakończyć się zgonem stanu, zwanego zapaleniem trzustki.

Lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować stan pacjenta w celu wykrycia występowania objawów tych reakcji.

Jeżeli podczas leczenia BLINCYTO pacjentka zajdzie w ciążę, powinna **natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę**. Lekarz również poinformuje o środkach ostrożności przy szczepieniu dziecka pacjenta.

Przed każdym cyklem leczenia, w którym podawany będzie lek BLINCYTO w infuzji, pacjent otrzyma leki zmniejszające ryzyko rozwoju potencjalnie groźnych dla życia powikłań określanych jako zespół rozpadu guza, które są następstwem reakcji chemicznych zachodzących we krwi w związku z rozpadem zniszczonych komórek nowotworowych. Pacjent może również otrzymać leki obniżające gorączkę.

W trakcie leczenia, zwłaszcza w ciągu kilku pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia, możliwe jest także znaczne zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia), znaczne zmniejszenie liczby krwinek białych z towarzyszącą gorączką (neutropenia z gorączką), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub zwiększenie stężenia kwasu moczowego. Podczas leczenia lekiem BLINCYTO lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi w celu skontrolowania liczby komórek krwi.

## **Dzieci i młodzież**

Lek BLINCYTO nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 1. roku życia.

## **Lek BLINCYTO a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Jeżeli pacjentka jest w ciąży, karmi piersią, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajście w ciążę, powinna zwrócić się po poradę do lekarza lub pielęgniarki przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

### Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jest to również konieczne przez 48 godzin po podaniu ostatniej dawki leku. Należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę o odpowiednie metody antykoncepcji.

### Ciąża

Nie jest znane działanie leku BLINCYTO u kobiet w ciąży, ale w oparciu o znajomość mechanizmów działania, BLINCYTO może mieć niekorzystne działanie na nienarodzone dziecko. Nie powinno się stosować BLINCYTO podczas ciąży, chyba że lekarz uważa, że jest to najlepszy lek dla pacjentki.

Należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę w przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia lekiem BLINCYTO. Lekarz poinformuje pacjentkę o wymaganych środkach ostrożności związanych z podaniem szczepionek dziecku.

### Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią w czasie leczenia i co najmniej przez 48 godzin po podaniu ostatniej dawki leku. Nie wiadomo, czy lek BLINCYTO jest wydzielany do mleka kobiecego, ale nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać ciężkich maszyn ani wykonywać niebezpiecznych prac i czynności podczas przyjmowania leku BLINCYTO. Lek BLINCYTO może spowodować wystąpienie zaburzeń neurologicznych, takich jak zawroty głowy, drgawki, splątanie, zaburzenia koordynacji i równowagi.

## **Lek BLINCYTO zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, czyli zasadniczo jest "wolny od sodu".

## **3. Jak stosować lek BLINCYTO**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.



## **Sposób podawania leku BLINCYTO**

Lek BLINCYTO będzie podawany dożylnie nieprzerwanie przez 4 tygodnie za pomocą pompy infuzyjnej (jest to 1. cykl leczenia). Po tym czasie nastąpi dwutygodniowa przerwa, w czasie której infuzja nie będzie podawana. Cewnik dożylny będzie założony na stałe w czasie każdego cyklu leczenia.

Lek BLINCYTO zazwyczaj podawany jest w 2 cyklach leczenia. Jeśli po 2 pierwszych cyklach pacjent odpowie na leczenie, lekarz może podjąć decyzję o podaniu maksymalnie 3 dodatkowych cykli leczenia. Liczba cykli leczenia oraz dawka podana pacjentowi będzie zależała od tolerancji leczenia i odpowiedzi na lek BLINCYTO. Lekarz powie pacjentowi, jak długo będzie trwało leczenie. Leczenie może być także przerwane w zależności od tego, jak lek BLINCYTO będzie tolerowany przez pacjenta.

Zaleca się pozostanie pacjenta przez pierwszych 9 dni kuracji w szpitalu lub klinice pod nadzorem lekarza albo pielęgniarki mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Jeżeli u pacjenta występują lub występowały problemy neurologiczne zaleca się, aby leczenie przez pierwszych 14 dni było prowadzone w warunkach szpitalnych. Po pierwszym pobycie w szpitalu lekarz ustali z pacjentem, czy możliwe jest dalsze leczenie w domu. Pielęgniarka może zmieniać worki infuzyjne w trakcie leczenia.

Lekarz prowadzący ustali, kiedy należy zmieniać worki infuzyjne z lekiem BLINCYTO. Worki mogą być zmieniane codziennie, ale nie rzadziej niż co 4 dni. Infuzja może być podawana z większą lub mniejszą prędkością, zależnie od częstości wymiany worków.

### **Pierwszy cykl leczenia**

Jeśli masa ciała jest większa lub równa 45 kilogramów, zalecana dawka początkowa w pierwszym cyklu leczenia wynosi 9 mikrogramów na dobę przez 1 tydzień. Lekarz może następnie podjąć decyzję o zwiększeniu dawki do 28 mikrogramów na dobę w 2., 3. i 4. tygodniu leczenia.

Jeśli masa ciała wynosi mniej niż 45 kg, zalecana dawka początkowa w pierwszym cyklu leczenia zostanie ustalona w oparciu o masę ciała i wzrost. Lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu dawki w 2., 3. i 4. tygodniu leczenia.

### **Następne cykle leczenia**

Jeśli lekarz uzna, że pacjent powinien ukończyć więcej cykli leczenia lekiem BLINCYTO i masa ciała pacjenta jest większa lub równa 45 kg, w pompie infuzyjnej zostanie ustawiona dawka wynosząca 28 mikrogramów na dobę.

Jeśli lekarz uzna, że pacjent powinien ukończyć więcej cykli leczenia lekiem BLINCYTO i, gdy masa ciała pacjenta jest mniejsza niż 45 kg, w pompie infuzyjnej zostanie ustawiona dawka w oparciu o masę ciała i wzrost.

### **Leki podawane przed każdym cyklem leczenia lekiem BLINCYTO**

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem BLINCYTO pacjentowi zostaną podane inne leki (premedykacja) zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję i innych potencjalnych działań niepożądanych. Do tych leków można zaliczyć kortykosteroidy (np. deksametazon).

### **Cewnik naczyniowy do infuzji**

Osoby, którym założono cewnik do infuzji, bezwzględnie powinny utrzymywać skórę wokół miejsca wkłucia w czystości; w innym przypadku może dojść do zakażenia. Lekarz lub pielęgniarka pokażą, jak należy dbać o miejsce wprowadzenia cewnika.

## Pompa infuzyjna i zestaw do przetoczeń

**Nie wolno zmieniać ustawień pompy**, nawet jeśli pojawi się problem lub włączy się alarm pompy. Wszelkie zmiany ustawień pompy mogą spowodować podanie zbyt dużej lub zbyt małej dawki leku.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pojawi się problem z pompą lub włączy się alarm pompy;
- worek infuzyjny opróżni się przed wyznaczonym czasem wymiany worka;
- pompa infuzyjna nieoczekiwanie zatrzyma się. Nie należy podejmować prób wznowienia pracy pompy.

Lekarz lub pielęgniarka doradzą, jak można wykonywać codzienne czynności, uwzględniając konieczność podłączenia do pompy infuzyjnej. W przypadku pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być ciężkie.

**Należy niezwłocznie powiadomić lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych - pojedynczo lub w skojarzeniu:

- dreszcze, drżenie, gorączka, przyspieszenie akcji serca, obniżenie ciśnienia krwi, bóle mięśni, uczucie zmęczenia, kaszel, problemy z oddychaniem, splątanie, zaczerwienienie, obrzęk lub wysięk w miejscu podłączenia zestawu dostępu dożylnego lub w miejscu zmienionym chorobowo (mogą to być objawy zakażenia).
- incydenty neurologiczne: drżenie, splątanie, zaburzenia czynności mózgu (encefalopatia), problemy z komunikowaniem się (afazja), drgawki (napady drgawkowe).
- objawy w postaci gorączki, obrzęku, dreszczy, obniżenia lub podwyższenia ciśnienia krwi oraz obecności płynu w płucach, które mogą mieć ciężki przebieg (mogą to być objawy tzw. zespołu uwalniania cytokin).
- ostry i nieustępujący ból brzucha, któremu mogą towarzyszyć lub nie, nudności i wymioty, gdyż mogą to być objawy poważnego lub mogącego zakończyć się zgonem stanu, zwanego zapaleniem trzustki.

Terapia lekiem BLINCYTO może spowodować zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki (neutropenia lub neutropenia z gorączką) albo zwiększenie stężenia potasu, kwasu moczowego i fosforanów, a zmniejszenie stężenia wapnia we krwi (zespół rozpadu guza). Podczas terapii lekiem BLINCYTO lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi.

Do innych działań niepożądanych zalicza się:

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia krwi, w tym bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub inne rodzaje zakażeń;
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki [neutropenia (z gorączką), leukopenia], zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie liczby płytek krwi;
- objawy w postaci gorączki, obrzęku, dreszczy, obniżenia lub podwyższenia ciśnienia krwi i obecności płynu w płucach, które mogą mieć ciężką postać (zespół uwalniania cytokin);
- bezsenność;
- bóle głowy, drgawki (lub drżenie);
- przyspieszenie akcji serca (tachykardia);
- niskie ciśnienie tętnicze;
- kaszel;

- nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha;
- wysypka;
- ból pleców, bóle kończyn;
- gorączka, obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, który może spowodować utrudnienie przelknięcia lub oddychania, dreszcze;
- niskie miano przeciwciał zwanych immunoglobulinami, które pomagają układowi immunologicznemu w zwalczaniu zakażenia (zmniejszenie stężenia immunoglobulin);
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, GGT);
- reakcje związane z infuzją, do których można zaliczyć świszczący oddech, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, problemy z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi, wysokie ciśnienie krwi.

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):

- ciężkie zakażenia, które mogą prowadzić do niewydolności narządów wewnętrznych, wstrząsu lub śmierci (posocznica);
- zakażenie płuc (zapalenie płuc);
- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza), zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (limfopenia);
- reakcja alergiczna;
- powikłania po leczeniu przeciwnowotworowym prowadzące do zwiększenia stężenia potasu, kwasu moczowego i fosforanów, a zmniejszenia stężenia wapnia we krwi (zespół rozpadu guza);
- splątanie, dezorientacja;
- zaburzenia czynności mózgu (encefalopatia), takie jak problemy z porozumiewaniem się (afazja), mrowienie skóry (parestezje), napady drgawkowe, problemy z myśleniem lub przetwarzaniem myśli, problemy z zapamiętywaniem, zaburzenia koordynacji ruchów (ataksja);
- senność, odrętwienie, zawroty głowy;
- uszkodzenie nerwu, które ma wpływ na obszar głowy i szyi w postaci: zaburzeń widzenia, opadającej powieki i (lub) osłabienia mięśni po jednej stronie twarzy, trudności ze słyszeniem lub z polykaniem (uszkodzenie nerwu czaszkowego);
- świszczący oddech lub trudności w oddychaniu (duszność), bezdech (niewydolność oddechowa)
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie);
- zaczerwienienie twarzy;
- kaszel z flegmą;
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi;
- bóle kości;
- ból w klatce piersiowej lub inny ból;
- zwiększona aktywność niektórych enzymów, w tym we krwi;
- zwiększenie masy ciała.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób):

- nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (histiocytoza hemofagocytarna);
- obrzęk węzłów chłonnych (limfadenopatia);
- gorączka, obrzęk, dreszcze, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia krwi i obecność płynu w płucach, które mogą mieć ciężką postać i spowodować śmierć (kaskada cytokinowa);
- stan, w którym dochodzi do przesączania się płynu z drobnych naczyń krwionośnych do organizmu (zespół przesiąkania włósniczek);
- trudności w mówieniu.

Dodatkowo, działania niepożądane, które występują częściej u dzieci i młodzieży, to:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (anemia), zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (leukopenia);
- gorączka;

- reakcje związane z infuzją, do których można zaliczyć obrzęk twarzy, niskie ciśnienie krwi, wysokie ciśnienie krwi (reakcja związana z infuzją);
- zwiększenie masy ciała;
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie).

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Dotyczy to także wszelkich możliwych objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek BLINCYTO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

### Nieotwarte fiolki:

- Przechowywać i transportować fiolki w lodówce (2°C - 8°C).
- Nie zamrażać fiolek.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### Roztwór po rekonstytucji (roztwór BLINCYTO):

- Roztwór po rekonstytucji przechowywany w lodówce musi być zużyty w ciągu 24 godzin. Alternatywnie fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 27°C) do 4 godzin.

### Rozcieńczony roztwór (przygotowany worek infuzyjny):

Wymiana worków infuzyjnych w domu:

- Worki infuzyjne zawierające roztwór leku BLINCYTO zostaną przywiezione w specjalnym opakowaniu zawierającym wkłady chłodzące.
  - Nie należy otwierać tego opakowania.
  - Opakowanie należy przechowywać w temperaturze pokojowej (do 27°C).
  - Opakowania nie należy wkładać do lodówki ani zamrażać.
- Opakowanie otworzy pielęgniarzka, a worki infuzyjne będą przechowywane w lodówce do czasu podania infuzji.
- W przypadku przechowywania w lodówce, przygotowane worki infuzyjne należy zużyć w ciągu 10 dni od przygotowania.
- Po ogrzaniu do temperatury pokojowej (maksymalnie 27°C) roztwór będzie podany w infuzji w ciągu 96 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek BLINCYTO

- Substancją czynną leku jest blinatumomab. Każda fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu. Po dodaniu wody do wstrzykiwań otrzymuje się roztwór blinatumomabu o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 mikrograma/ml.
- Pozostałe składniki proszku to: kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, lizyny chlorowodorek, polisorbata 80 i sodu wodorotlenek.
- Roztwór stabilizujący zawiera kwas cytrynowy jednowodny (E330), lizyny chlorowodorek, polisorbata 80, sodu wodorotlenek i wodę do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek BLINCYTO i co zawiera opakowanie

BLINCYTO jest to proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji.

W każdym opakowaniu leku BLINCYTO znajduje się:

- 1 szklana fiolka zawierająca biały lub białawy proszek.
- 1 szklana fiolka zawierająca bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

BLINCYTO roztwór do infuzji podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłej infuzji dożylniej ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin.

Zalecana dobową dawką jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).

Masa ciała pacjenta	Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Dni 1-7	Dni 8-28	Dni 29-42	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji	28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji	14-dniowa przerwa w leczeniu	28 mikrogramów /dobę w ciągłej infuzji	14-dniow a przerwa w leczeni u
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 mikrogramów/ m <sup>2</sup> pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów/ dobę)	15 mikrogramów/ m <sup>2</sup> pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)		15 mikrogramów /m <sup>2</sup> pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów /dobę)	

Początkowa objętość roztworu (270 ml) będzie większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu wynikający z przygotowania zestawu do infuzji oraz, aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO.

Roztwór produktu BLINCYTO należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

- 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin
- 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin
- 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin
- 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin

Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu BLINCYTO nie zmienia się.

Przygotowanie w warunkach aseptycznych

Infuzja musi być przygotowana w warunkach aseptycznych. BLINCYTO powinien być przygotowany:

- przez wykwalifikowanego pracownika w warunkach aseptycznych zgodnie z zasadami dobrej praktyki. Dotyczy to zwłaszcza aseptycznej techniki przygotowania produktów podawanych drogą pozajelitową;
- w komorze z laminarnym przepływem powietrza lub w komorze bezpieczeństwa biologicznego przy zachowaniu standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego sposobu obchodzenia się z lekami podawanymi dożylnie.

Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania zbyt małej dawki), ważne jest, aby ściśle przestrzegać zamieszczonej w tym punkcie instrukcji przygotowywania i podawania leku.

#### Specjalne instrukcje ułatwiające prawidłowe przygotowanie

- Roztwór stabilizujący znajduje się w opakowaniu produktu BLINCYTO. Służy do stabilizacji zawartości napełnionego worka infuzyjnego przed dodaniem gotowego do podania roztworu BLINCYTO. **Tego roztworu stabilizującego nie wolno używać do rekonstrukcji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
- Całkowita objętość roztworu BLINCYTO po rekonstrukcji i rozcieńczeniu będzie większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu w przestrzeni martwej zestawu do przetoczeń. Dzięki temu można mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO.
- Przygotowując worek do infuzji, należy usunąć z niego całe powietrze. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia ambulatoryjnej pompy infuzyjnej.
- Aby zmniejszyć ryzyko błędnego obliczenia dawki, należy użyć określonych objętości opisanych poniżej w instrukcji rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu.

#### Inne instrukcje

- Lek BLINCYTO nadaje się do użycia z workami infuzyjnymi/kasetami pompy infuzyjnej wykonanymi z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Parametry pompy infuzyjnej: pompa infuzyjna użyta do podania roztworu do infuzji BLINCYTO powinna być wyposażona w możliwość zaprogramowania, zablokowania oraz alarm. Nie należy używać pomp elastomerowych.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

Poniżej podano specjalne instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczenia dla każdej dawki produktu i czasu trwania infuzji. Należy sprawdzić przepisaną dawkę produktu BLINCYTO oraz czas trwania infuzji, a następnie wybrać odpowiedni sposób przygotowania produktu do podania z poniższej tabeli. W Tabeli 1 znajdują wytyczne dotyczące pacjentów o masie ciała równej lub większej niż 45 kg, natomiast w tabeli 2 i tabeli 3 znajdują się wytyczne dotyczące pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg. Należy wykonywać kolejno czynności procesu rekonstrukcji produktu BLINCYTO oraz przygotowania worka do infuzji opisane pod tabelą 3.



**Tabela 1. Dla pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego**

<b>Gotowy worek infuzyjny napełniony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)</b>			250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>			5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji (godziny)</b>	<b>Prędkość infuzji (ml/godzinę)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
9 mikrogramów/ dobę	24	10	0,83 ml (1)
	48	5	1,7 ml (1)
	72	3,3	2,5 ml (1)
	96	2,5	3,3 ml (2)
28 mikrogramów /dobę	24	10	2,6 ml (1)
	48	5	5,2 ml (2)
	72	3,3	8 ml (3)
	96	2,5	10,7 ml (4)

**Tabela 2. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego przy dawkowaniu 5 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę**

<b>Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)</b>				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>				5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>pc. (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
5 mikrogramów/ m <sup>2</sup> pc./dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	1,50-1,59	0,70 ml (1)
			1,40-1,49	0,66 ml (1)
			1,30-1,39	0,61 ml (1)
			1,20-1,29	0,56 ml (1)
			1,10-1,19	0,52 ml (1)
			1,00-1,09	0,47 ml (1)
			0,90-0,99	0,43 ml (1)
			0,80-0,89	0,38 ml (1)
			0,70-0,79	0,33 ml (1)
			0,60-0,69	0,29 ml (1)
	0,50-0,59	0,24 ml (1)		
	0,40-0,49	0,20 ml (1)		
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,50-1,59	1,4 ml (1)
			1,40-1,49	1,3 ml (1)
			1,30-1,39	1,2 ml (1)
			1,20-1,29	1,1 ml (1)
			1,10-1,19	1,0 ml (1)
			1,00-1,09	0,94 ml (1)
			0,90-0,99	0,85 ml (1)
			0,80-0,89	0,76 ml (1)
0,70-0,79			0,67 ml (1)	
0,60-0,69			0,57 ml (1)	

<b>Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)</b>				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>				5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>pc. (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
			0,50-0,59	0,48 ml (1)
			0,40-0,49	0,39 ml (1)
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	1,50-1,59	2,1 ml (1)
			1,40-1,49	2,0 ml (1)
			1,30-1,39	1,8 ml (1)
			1,20-1,29	1,7 ml (1)
			1,10-1,19	1,6 ml (1)
			1,00-1,09	1,4 ml (1)
			0,90-0,99	1,3 ml (1)
			0,80-0,89	1,1 ml (1)
			0,70-0,79	1 ml (1)
			0,60-0,69	0,86 ml (1)
			0,50-0,59	0,72 ml (1)
			0,40-0,49	0,59 ml (1)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	1,50-1,59	2,8 ml (1)
			1,40-1,49	2,6 ml (1)
			1,30-1,39	2,4 ml (1)
			1,20-1,29	2,3 ml (1)
			1,10-1,19	2,1 ml (1)
			1,00-1,09	1,9 ml (1)
			0,90-0,99	1,7 ml (1)
			0,80-0,89	1,5 ml (1)
			0,70-0,79	1,3 ml (1)
			0,60-0,69	1,2 ml (1)
			0,50-0,59	0,97 ml (1)
			0,40-0,49	0,78 ml (1)

**Tabela 3. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego przy dawkowaniu 15 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę**

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
Roztwór stabilizujący				5,5 ml
Dawka	Czas trwania infuzji	Prędkość infuzji	pc. (m <sup>2</sup> )	Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)
15 mikrogramów/ m <sup>2</sup> pc./dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	1,50-1,59	2,1 ml (1)
			1,40-1,49	2,0 ml (1)
			1,30-1,39	1,8 ml (1)
			1,20-1,29	1,7 ml (1)
			1,10-1,19	1,6 ml (1)
			1,00-1,09	1,4 ml (1)
			0,90-0,99	1,3 ml (1)
			0,80-0,89	1,1 ml (1)
			0,70-0,79	1,00 ml (1)
			0,60-0,69	0,86 ml (1)
			0,50-0,59	0,72 ml (1)
			0,40-0,49	0,59 ml (1)
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,50-1,59	4,2 ml (2)
			1,40-1,49	3,9 ml (2)
			1,30-1,39	3,7 ml (2)
			1,20-1,29	3,4 ml (2)
			1,10-1,19	3,1 ml (2)
			1,00-1,09	2,8 ml (1)
			0,90-0,99	2,6 ml (1)
			0,80-0,89	2,3 ml (1)
			0,70-0,79	2,0 ml (1)
			0,60-0,69	1,7 ml (1)
			0,50-0,59	1,4 ml (1)
			0,40-0,49	1,2 ml (1)
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	1,50-1,59	6,3 ml (3)
			1,40-1,49	5,9 ml (3)
			1,30-1,39	5,5 ml (2)
			1,20-1,29	5,1 ml (2)
			1,10-1,19	4,7 ml (2)
			1,00-1,09	4,2 ml (2)
			0,90-0,99	3,8 ml (2)
			0,80-0,89	3,4 ml (2)
			0,70-0,79	3,0 ml (2)
			0,60-0,69	2,6 ml (1)
			0,50-0,59	2,2 ml (1)
			0,40-0,49	1,8 ml (1)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	1,50-1,59	8,4 ml (3)
			1,40-1,49	7,9 ml (3)
			1,30-1,39	7,3 ml (3)
			1,20-1,29	6,8 ml (3)
			1,10-1,19	6,2 ml (3)
			1,00-1,09	5,7 ml (3)
			0,90-0,99	5,1 ml (2)

<b>Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)</b>				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
<b>Roztwór stabilizujący</b>				5,5 ml
<b>Dawka</b>	<b>Czas trwania infuzji</b>	<b>Prędkość infuzji</b>	<b>pc. (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)</b>
			0,80-0,89	4,6 ml (2)
			0,70-0,79	4,0 ml (2)
			0,60-0,69	3,4 ml (2)
			0,50-0,59	2,9 ml (2)
			0,40-0,49	2,3 ml (1)

Podane niżej artykuły również są wymagane, ale **nie** zostały uwzględnione w opakowaniu produktu:

- Jałowe strzykawkki przeznaczone do jednorazowego użycia
- Igła(-y) o rozmiarze 21-23 G (zalecane)
- Woda do wstrzykiwań
- Worek infuzyjny o pojemności 250 ml fabrycznie napełniony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%);
  - W celu maksymalnego ograniczenia liczby przeniesień roztworu w sposób aseptyczny należy używać fabrycznie napełnionych worków infuzyjnych o pojemności 250 ml. **Dawkę produktu BLINCYTO wylicza się na podstawie występującego zazwyczaj nadmiaru objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wynoszącej od 265 do 275 ml.**
  - Należy używać wyłącznie worków infuzyjnych/kaset pompy infuzyjnej wykonanych z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Cewniki do infuzji wykonane z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA) z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 µm.
  - Należy upewnić się, że cewnik jest zgodny z pompą infuzyjną.

*Rekonstytucja oraz przygotowanie roztworu produktu BLINCYTO do infuzji przy użyciu gotowego worka infuzyjnego o pojemności 250 ml napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).*

1. Należy użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml fabrycznie napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zazwyczaj zawierającego od 265 do 275 ml roztworu.
2. W celu stabilizacji zawartości worka infuzyjnego, za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny 5,5 ml roztworu stabilizującego do worka infuzyjnego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Fiolkę z pozostałością roztworu stabilizującego należy wyrzucić.
3. Za pomocą strzykawki rozpuścić BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu stanowiący zawartość każdej fiolki w 3 ml wody do wstrzykiwań. Podczas rekonstytucji wodę do wstrzykiwań wstrzykiwać po bocznej ścianie fiolki. Wymieszać zawartość, delikatnie obracając fiolkę, aby nie dopuścić do powstania piany. Nie potrząsać.
  - **Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstytucji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
  - Po dodaniu wody do wstrzykiwań do proszku do sporządzania koncentratu otrzymuje się w sumie 3,08 ml roztworu produktu BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 µg/ml.
4. Podczas rekonstytucji i przed podaniem leku w infuzji obejrzyć roztwór i sprawdzić, czy nie zmienił barwy i nie zawiera zanieczyszczeń stałych. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty. **Nie używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.**

5. Za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny rozpuszczony roztwór produktu BLINCYTO do worka infuzyjnego (w tabelach od 1 do 3 wskazano odpowiednie ilości rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO) Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Wszelkie pozostałości roztworu BLINCYTO po rekonstytucji należy wyrzucić.
6. W warunkach aseptycznych podłączyć do worka infuzyjnego cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrometra.
7. Usunąć powietrze z worka i przygotować zestaw do przetoczeń, używając **wyłącznie** gotowego do podania roztworu do infuzji dożylnych. **Nie używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do płukania zestawu do przetoczeń.**
8. Jeśli produkt nie zostanie użyty od razu, przechowywać go w temperaturze od 2°C do 8°C.

Zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

#### Sposób podawania

**Ważne informacje: Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu BLINCYTO, zwłaszcza przy zmianie worków do infuzji. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Podczas podawania produktu BLINCYTO przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał.**

Roztwór do infuzji dożylnych BLINCYTO podawany jest za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin.

Roztwór do infuzji dożylnych BLINCYTO należy podawać przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem wiążącym białka drobnocząsteczkowe o średnicy porów 0,2 mikrometra.

Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin.

#### Warunki przechowywania i okres ważności

*Nieotwarte fiolki:*

5 lat (w temperaturze od 2°C do 8°C)

*Roztwór po rekonstytucji:*

Wykazano, że w czasie użytkowania produktu zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rekonstytucji produkt powinien być natychmiast rozcieńczony, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie rozcieńczony natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

*Rozcieńczony roztwór (przygotowany w worku infuzyjnym):*

Wykazano, że w czasie użytkowania zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 10 dni w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 96 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowane worki infuzyjne powinny być użyte natychmiast. Jeśli nie zostaną użyte natychmiast, za czas i warunki ich przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj worki nie powinny być przechowywane dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, jeśli proces rozcieńczania nie odbywał się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.