PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BLINCYTO 38,5 mikrograma prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 38,5 mikrograma blinatumomaba.

Rekonstitucija s vodom za injekcije rezultira konačnom koncentracijom blinatumomaba od 12,5 mikrograma/ml.

Blinatumomab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju.

BLINCYTO prašak (prašak za koncentrat): bijeli do gotovo bijeli prašak.

Otopina (stabilizator): bezbojna do blago žućkasta, bistra otopina s pH vrijednosti 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BLINCYTO je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih osoba s recidivirajućom ili refraktornom CD19 pozitivnom, akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) prekursora B limfocita. Bolesnici s Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita trebali bi imati neuspješno liječenje s najmanje 2 inhibitora tirozin kinaze (engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI) i nemati druge mogućnosti liječenja.

BLINCYTO je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih osoba s Philadelphia kromosom negativnim, CD19 pozitivnim, ALL-om prekursora B limfocita u prvoj ili drugoj potpunoj remisiji s minimalnom rezidualnom bolešću (MRB) većom ili jednakom 0,1%.

BLINCYTO je indiciran kao monoterapija za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca ili starijih s Philadelphia kromosom negativnim, CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita koji je refraktoran ili recidivirajući nakon primanja najmanje dvije prethodne terapije ili recidivirajući nakon prethodnog liječenja alogenom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

BLINCYTO je indiciran kao monoterapija za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca ili starijih s visokorizičnim prvim recidivom Philadelphia kromosom negativnog, CD19 pozitivnog ALL-a prekursora B limfocita, kao dio konsolidacijskog liječenja (vidjeti dio 4.2).

BLINCYTO je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim Philadelphia kromosom negativnim, CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita, kao dio konsolidacijskog liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti prema nalogu i provoditi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju hematoloških zloćudnih bolesti. Bolesnicima koji se liječe lijekom BLINCYTO treba dati edukacijsku brošuru za bolesnike i njegovatelje te karticu za bolesnika.

Prilikom liječenja recidivirajućeg ili refraktornog ALL-a prekursora B limfocita preporučuje se hospitalizacija kroz najmanje prvih 9 dana prvog ciklusa i prva 2 dana drugog ciklusa.

Za liječenje Philadelphia kromosom negativnog ALL-a prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om preporučuje se hospitalizacija kroz najmanje prva 3 dana prvog ciklusa i prva 2 dana sljedećih ciklusa.

U fazi konsolidacijskog liječenja ALL-a prekursora B limfocita preporučuje se hospitalizacija tijekom prva 3 dana prvog ciklusa i prva 2 dana drugog ciklusa.

U bolesnika s anamnezom prisutnosti klinički relevantne patologije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (vidjeti dio 4.4), preporučuje se hospitalizacija tijekom najmanje prvih 14 dana prvog ciklusa. U drugom ciklusu hospitalizacija se preporučuje tijekom najmanje 2 dana, a klinička procjena se mora temeljiti ovisno o podnošljivosti lijeka BLINCYTO u prvom ciklusu. Potreban je oprez jer su opaženi slučajevi kasne pojave prvih neuroloških događaja.

Prilikom početka svakog sljedećeg ciklusa i ponovnog započinjanja liječenja (npr. ako se liječenje privremeno prekine na 4 ili više sati) preporučuje se nadzor od strane zdravstvenog radnika ili hospitalizacija.

<u>Doziranje</u>

Recidivirajući ili refraktorni ALL prekursora B limfocita

U bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita mogu se primijeniti 2 ciklusa liječenja. Jedan ciklus liječenja čini 28 dana (4 tjedna) kontinuirane infuzije. Svaki ciklus liječenja je razdvojen periodom bez liječenja u trajanju od 14 dana (2 tjedna).

U bolesnika koji su postigli potpunu remisiju (engl. *complete remission*, CR/CRh*) nakon 2 ciklusa liječenja mogu se primijeniti do 3 dodatna ciklusa konsolidacijskog liječenja lijekom BLINCYTO, ovisno o procjeni omjera koristi i rizika za pojedinca.

Preporučena dnevna doza je ovisna o tjelesnoj težini (vidjeti tablicu 1). Bolesnici tjelesne težine 45 kg ili veće primaju fiksnu dozu, a za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg doza se izračunava pomoću bolesnikove površine tijela (engl. *body surface area*, BSA).

Tablica 1. Preporučena doza lijeka BLINCYTO za recidivirajući ili refraktorni ALL prekursora B limfocita

Tjelesna težina	1. ciklus			Sljedeći ciklusi	
	Dani 1 – 7	**Dani 8 – 28**	**Dani 29 – 42**	**Dani 1 – 28**	**Dani 29 – 42**
45 kg ili veća *(fiksna doza)*	9 µg/dan putem kontinuirane infuzije	28 µg/dan putem kontinuirane infuzije	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana	28 µg/dan putem kontinuirane infuzije	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana
Manja od 45 kg *(doza se temelji na BSA)*	5 µg/m^2/dan putem kontinuirane infuzije *(ne smije se prekoračiti 9 µg/dan)*	15 µg/m^2/dan putem kontinuirane infuzije *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*		15 µg/m^2/dan putem kontinuirane infuzije *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*	

Preporuke za premedikaciju i dodatno liječenje

U odraslih bolesnika sat vremena prije započinjanja svakog ciklusa terapije lijekom BLINCYTO mora se intravenski primijeniti 20 mg deksametazona.

U pedijatrijskih bolesnika 6 do 12 sati prije započinjanja terapije lijekom BLINCYTO (1. ciklus, 1. dan) mora se oralno ili intravenski primijeniti 10 mg/m^2 deksametazona (ne smije se prekoračiti 20 mg). Potom se treba oralno ili intravenski primijeniti 5 mg/m^2 deksametazona unutar 30 minuta prije početka primjene lijeka BLINCYTO (1. ciklus, 1. dan).

Za smanjenje pireksije tijekom prvih 48 sati svakog ciklusa liječenja preporučuje se primjena antipiretika (npr. paracetamol).

Profilaktičko liječenje intratekalnom kemoterapijom preporučuje se prije i tijekom terapije lijekom BLINCYTO kako bi se spriječio recidiv ALL-a u središnjem živčanom sustavu.

Prethodno liječenje za bolesnike s velikim tumorskim opterećenjem

Bolesnike s ≥ 50% leukemičnih blasta u koštanoj srži ili s > 15 000 leukemičnih blasta po mikrolitru periferne krvi potrebno je liječiti deksametazonom (ne smije se prekoračiti 24 mg/dan).

ALL prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om

Pri razmatranju korištenja lijeka BLINCYTO za liječenje Philadelphia kromosom negativnog ALL-a prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om, mjerljivi MRB treba se potvrditi u validiranom testu s minimalnom osjetljivošću od 10^{-4} (vidjeti dio 5.1). Kliničko ispitivanje MRB-a, bez obzira na tehniku, treba obaviti kvalificirani laboratorij koji je upoznat s tehnikom, prateći dobro utvrđene tehničke smjernice.

Bolesnici mogu primiti 1 ciklus indukcijskog liječenja, nakon čega slijede do 3 dodatna ciklusa konsolidacijskog liječenja lijekom BLINCYTO. Jedan ciklus indukcijskog ili konsolidacijskog liječenja lijekom BLINCYTO čini 28 dana (4 tjedna) kontinuirane intravenske infuzije nakon čega slijedi period bez liječenja u trajanju od 14 dana (2 tjedna) (ukupno 42 dana). Većina bolesnika koji reagiraju na blinatumomab postižu odgovor nakon 1 ciklusa (vidjeti dio 5.1). Stoga potencijalnu korist i rizike povezane s nastavkom terapije u bolesnika koji ne pokažu hematološko i/ili kliničko poboljšanje nakon 1 ciklusa liječenja treba procijeniti nadležni liječnik. Vidjeti tablicu 2 za preporučenu dnevnu dozu.

Tablica 2. Preporučena doza lijeka BLINCYTO za odrasle bolesnike s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om

Tjelesna težina	Ciklus(i) liječenja	
	Dani 1 – 28	**Dani 29 – 42**
45 kg ili veća *(fiksna doza)*	28 µg/dan	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana
Manja od 45 kg *(doza se temelji na BSA)*	15 µg/m^2/dan *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana

Preporuke za premedikaciju i dodatno liječenje

Sat vremena prije započinjanja svakog ciklusa terapije lijekom BLINCYTO mora se intravenski primijeniti 100 mg prednizona ili ekvivalenta (npr. 16 mg deksametazona).

Za smanjenje pireksije tijekom prvih 48 sati svakog ciklusa liječenja preporučuje se primjena antipiretika (npr. paracetamol).

Profilaktičko liječenje intratekalnom kemoterapijom preporučuje se prije i tijekom terapije lijekom BLINCYTO kako bi se spriječio recidiv ALL-a u središnjem živčanom sustavu.

ALL prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja

BLINCYTO se primjenjuje u obliku kontinuirane intravenske infuzije pri konstantnoj brzini protoka, pomoću infuzijske pumpe. Jedan ciklus liječenja lijekom BLINCYTO čini 28 dana (4 tjedna) kontinuirane intravenske infuzije nakon čega slijedi period bez liječenja u trajanju od 14 dana (2 tjedna). Bolesnici mogu primiti do 4 ciklusa konsolidacijskog liječenja lijekom BLINCYTO.

Vidjeti tablicu 3 za preporučenu dnevnu dozu prema tjelesnoj težini za odrasle osobe. Bolesnici tjelesne težine 45 kg ili veće primaju fiksnu dozu, a za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg doza se izračunava pomoću bolesnikove površine tijela (BSA).

Tablica 3. Preporučena doza lijeka BLINCYTO za ALL prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja za odrasle osobe

Tjelesna težina	Konsolidacijski ciklusi (ciklusi 1-4)	
	Dani 1 – 28	**Dani 29 – 42**
45 kg ili veća *(fiksna doza)*	28 µg/dan	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana
Manja od 45 kg *(doza se temelji na BSA)*	15 µg/m^2/dan *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana

Visokorizični prvi recidiv ALL-a prekursora B limfocita

Pedijatrijski bolesnici s visokorizičnim prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita mogu primiti 1 ciklus liječenja lijekom BLINCYTO nakon indukcijskog liječenja i 2 bloka konsolidacijskog liječenja kemoterapijom. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 28 dana (4 tjedna) kontinuirane infuzije. Pogledajte tablicu 4 za preporučenu dnevnu dozu prema tjelesnoj težini za pedijatrijske bolesnike.

Tablica 4: Preporučena doza lijeka BLINCYTO za pedijatrijske bolesnike s visokorizičnim prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita na kemoterapiji nakon indukcijskog liječenja.

Jedan konsolidacijski ciklus	**Tjelesna težina 45 kg ili više** ***(fiksna doza)***	**Tjelesna težina manja od 45 kg** ***(doza se temelji na BSA)***
Dani 1 – 28	28 µg/dan	15 µg/m^2/dan *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*

Preporuke za premedikaciju i dodatno liječenje

U odraslih bolesnika unutar sat vremena prije započinjanja svakog ciklusa terapije lijekom BLINCYTO mora se intravenski primijeniti 20 mg deksametazona.

U pedijatrijskih bolesnika potrebno je primijeniti 5 mg/m^2 (ne smije se prekoračiti 20 mg) deksametazona prije prve doze lijeka BLINCYTO u prvom ciklusu i prilikom ponovne primjene infuzije nakon prekida od 4 ili više sati u prvom ciklusu.

Profilaktičko liječenje intratekalnom kemoterapijom preporučuje se prije i tijekom terapije lijekom BLINCYTO kako bi se spriječio recidiv ALL-a u središnjem živčanom sustavu.

Prilagodba doze

Potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO prema potrebi, u slučaju sljedećih teških (3. stupnja) ili po život opasnih (4. stupnja) toksičnosti (vidjeti dio 4.4): sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS), neurološka toksičnost, povišeni jetreni enzimi i bilo koje druge klinički važne toksičnosti.

Ako privremeni prekid liječenja nakon nuspojave ne traje dulje od 7 dana, nastavite isti ciklus do ukupnog trajanja infuzije od 28 dana, uključujući i dane prije i dane nakon privremenog prekida u tom ciklusu. Ako privremeni prekid liječenja zbog nuspojave traje dulje od 7 dana, započnite novi ciklus. Ako je potrebno više od 14 dana za oporavak od toksičnosti, trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO, osim ako nije drugačije navedeno u niže navedenoj tablici 5.

Tablica 5. Preporuke za zbrinjavanje toksičnosti (isključujući ICANS)

Toksičnost	**Stupanj***	**Postupak za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće**	**Postupak za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg**
Sindrom otpuštanja citokina, sindrom lize tumora	3. stupanj	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 9 µg/dan. Povisite dozu na 28 µg/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi.	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 5 µg/m^2/dan. Povisite dozu na 15 µg/m^2/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi.
	4. stupanj	Trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO.	Trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO.

Toksičnost	Stupanj*	Postupak za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće	Postupak za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg
Neurološka toksičnost (isključujući ICANS)	3. stupanj	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO dok se ne postigne barem 1. stupanj (blago) i kroz najmanje 3 dana, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 9 µg/dan. Povisite dozu na 28 µg/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi. Za ponovno uvođenje lijeka potrebna je premedikacija deksametazonom u dozi od 24 mg. Zatim postepeno smanjite dozu deksametazona tijekom 4 dana. Ako se toksičnost javi pri dozi od 9 µg/dan ili je potrebno više od 7 dana za oporavak, trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO.	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO dok se ne postigne barem 1. stupanj (blago) i kroz najmanje 3 dana, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 5 µg/m^2/dan. Povisite dozu na 15 µg/m^2/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi. Ako se toksičnost javi pri dozi od 5 µg/m^2/dan ili je potrebno više od 7 dana za oporavak, trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO.
	4. stupanj	Trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO.	Trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO.
Povišeni jetreni enzimi	3. stupanj	Ako je klinički značajno, prekinite primjenu lijeka BLINCYTO dok se ne postigne barem 1. stupanj (blago), zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 9 µg/dan. Povisite dozu na 28 µg/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi.	Ako je klinički značajno, prekinite primjenu lijeka BLINCYTO dok se ne postigne barem 1. stupanj (blago), zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 5 µg/m^2/dan. Povisite dozu na 15 µg/m^2/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi.
	4. stupanj	Razmotrite trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO.	Razmotrite trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO.
Druge klinički značajne (prema procjeni odgovornog liječnika) nuspojave	3. stupanj	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO dok se ne postigne barem 1. stupanj (blago), zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 9 µg/dan. Povisite dozu na 28 µg/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi.	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO dok se ne postigne barem 1. stupanj (blago), zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 5 µg/m^2/dan. Povisite dozu na 15 µg/m^2/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi.
	4. stupanj	Razmotrite trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO.	Razmotrite trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO.

* Prema NCI Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), verzija 4.0. 3. stupanj je teško, a 4. stupanj je po život opasno stanje.

Tablica 6. Preporuke za zbrinjavanje sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS)

Stupanj[a]	**Prisutni simptomi**[b]	**Postupci**
1. stupanj	Rezultat 7 – 9 za ICE[c] *Rezultat 1 – 8 za CAPD** ili smanjena razina svijesti[d]: spontano se budi.	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka od ICANS-a. Za ponovno uvođenje lijeka potrebna je premedikacija deksametazonom u dozi do 20 mg unutar 1 – 3 sata prije ponovnog početka primjene blinatumomaba. Motrite neurološke simptome i razmotrite savjetovanje s neurologom radi daljnjih procjena i zbrinjavanja. Razmotrite primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) kao profilakse napadaja. *Postupak za bolesnike tjelesne težine ≥ 45 kg:* Razmotrite liječenje s do 8 mg/doza deksametazona u do 3 doze primijenjene tijekom 24 sata. *Postupak za bolesnike tjelesne težine < 45 kg:* Razmotrite liječenje deksametazonom pri ukupnoj dnevnoj dozi do 0,2 – 0,4 mg/kg/dan (do najviše 24 mg/dan).

Stupanj[a]	Prisutni simptomi[b]	Postupci
2. stupanj	Rezultat 3 – 6 za ICE[c] *Rezultat 1 – 8 za CAPD** ili smanjena razina svijesti[d]: budi se na zvuk glasa.	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO. Primijenite deksametazon: *Za bolesnike tjelesne težine ≥ 45 kg:* Primjenjujte 8 mg/doza deksametazona u do 3 doze/dan (najviše 24 mg/dan) tijekom najviše 2 dana ili do oporavka od događaja, što god nastupi ranije. *Za bolesnike tjelesne težine < 45 kg:* Primjenjujte deksametazon pri ukupnoj dnevnoj dozi od najmanje 0,2 – 0,4 mg/kg/dan (najviše 24 mg dnevno) u 3 doze, tijekom najviše 2 dana ili do oporavka od događaja, što god nastupi ranije. Motrite neurološke simptome i razmotrite savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnjih procjena i zbrinjavanja. Razmotrite primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) kao profilakse napadaja. *Postupak za bolesnike tjelesne težine ≥ 45 kg:* Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka od ICANS-a, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 9 µg/dan. Povisite dozu na 28 µg/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi. Za ponovno uvođenje lijeka potrebna je premedikacija deksametazonom u dozi do 20 mg unutar 1 – 3 sata prije ponovnog početka primjene blinatumomaba. *Postupak za bolesnike tjelesne težine < 45 kg:* Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka od ICANS-a, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 5 µg/m^2/dan. Povisite dozu na 15 µg/m^2/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi. Za ponovno uvođenje lijeka potrebna je premedikacija deksametazonom u dozi od 5 mg/m^2 (maksimalna doza od 20 mg) unutar 1 – 3 sata prije ponovnog početka primjene blinatumomaba.

Stupanj[a]	Prisutni simptomi[b]	Postupci
3. stupanj	Rezultat 0 – 2 za ICE[c] *CAPD ≥ 9* ili smanjena razina svijesti[d]: • budi se samo na dodirni podražaj ili jedna od dvije vrste napadaja[d]: • bilo kakav klinički značajan napad, žarišni ili generalizirani, koji brzo prestaje ili • nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG) koji prestaju nakon intervencije; ili povišen intrakranijalni tlak: • žarišni/lokalni edem otkriven neurološkim snimanjem[d]	Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO. Primijenite deksametazon: *Za bolesnike tjelesne težine ≥ 45 kg:* Primjenjujte 8 mg/doza deksametazona u 3 doze/dan (najviše 24 mg/dan), do snižavanja razine događaja na 1. ili niži stupanj, a zatim postupno smanjujte dozu u skladu s kliničkim indikacijama. *Za bolesnike tjelesne težine< 45 kg:* Primjenjujte deksametazon pri ukupnoj dnevnoj dozi od najmanje 0,2 – 0,4 mg/kg/dan (najviše 24 mg dnevno) do snižavanja razine događaja na 1. ili niži stupanj, a zatim postupno smanjujte dozu u skladu s kliničkim indikacijama. Motrite neurološke simptome i razmotrite savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnjih procjena i zbrinjavanja. Razmotrite primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) kao profilakse napadaja. Primjenjujte suportivnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu njegu. *Postupak za bolesnike tjelesne težine ≥ 45 kg:* Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka od ICANS-a, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 9 µg/dan. Povisite dozu na 28 µg/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi. Za ponovno uvođenje lijeka potrebna je premedikacija deksametazonom u dozi do 20 mg unutar 1 – 3 sata prije ponovnog početka primjene blinatumomaba. Ako se toksičnost javi pri dozi od 9 µg/dan ili je potrebno više od 7 dana za oporavak, trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO. *Postupak za bolesnike tjelesne težine < 45 kg:* Prekinite primjenu lijeka BLINCYTO do oporavka od ICANS-a, zatim ponovno započnite primjenu lijeka BLINCYTO u dozi od 5 µg/m^2/dan. Povisite dozu na 15 µg/m^2/dan nakon 7 dana ako se toksičnost ponovno ne javi. Za ponovno uvođenje lijeka potrebna je premedikacija deksametazonom u dozi od 5 mg/m^2 (najviše 20 mg/dan) unutar 1 – 3 sata prije ponovnog početka primjene blinatumomaba. Ako se toksičnost javi pri dozi od 5 µg/m^2/dan ili je potrebno više od 7 dana za oporavak, trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO. *Za sve bolesnike* Trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO ako se javi više od jednog napadaja.

Stupanj[a]	Prisutni simptomi[b]	Postupci
4. stupanj	Rezultat 0 za ICE[c] *Nije moguće provesti CAPD** ili smanjena razina svijesti[d] u jednom od dva oblika: • bolesnik se ne može probuditi ili su potrebni snažni ili ponavljajući dodirni podražaji da bi se probudio ili • stupor ili koma ili jedna od dvije vrste napadaja[d]: • po život opasan dugotrajni napadaj (> 5 minuta) ili • ponavljajući klinički napadaji ili električna izbijanja između kojih nema povrata u početno stanje ili utvrđeni motorički poremećaji[d]: • duboka žarišna motorička slabost, kao što su hemipareza ili parapareza ili povišen intrakranijalni tlak/cerebralni edem[d], uz znakove/simptome kao što su: • difuzni cerebralni edem na snimkama živčanog sustava ili • decerebracijski ili dekortikacijski položaj ili • pareza šestog moždanog živca ili • edem papile ili • Cushingova trijada.	Trajno prekinite primjenu lijeka BLINCYTO. Primijenite deksametazon: *Za bolesnike tjelesne težine ≥ 45 kg:* Primjenjujte 8 mg/doza deksametazona u 3 doze/dan do snižavanja razine događaja na 1. ili niži stupanj, a zatim postupno smanjujte dozu u skladu s kliničkim indikacijama. Umjesto toga može se razmotriti primjena metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan intravenski tijekom 3 dana; dozu postupno smanjivati u skladu s kliničkim indikacijama. *Za bolesnike tjelesne težine< 45 kg:* Primjenjujte deksametazon pri ukupnoj dnevnoj dozi od najmanje 0,2 – 0,4 mg/kg/dan do snižavanja razine događaja na 1. ili niži stupanj, a zatim postupno smanjujte dozu u skladu s kliničkim indikacijama. Umjesto toga može se razmotriti primjena metilprednizolona u dozi od 30 mg/kg/dan (najviše 1000 mg/dan) intravenski tijekom 3 dana; dozu postupno smanjivati u skladu s kliničkim indikacijama. Motrite neurološke simptome i razmotrite savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnjih procjena i zbrinjavanja. Razmotrite primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) kao profilakse napadaja. Primjenjujte suportivnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu njegu.

Upotrijebite vrijednost ICE (engl. *immune effector cell-associated encephalopathy*) – encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava u bolesnika u dobi od ≥ 12 godina
Upotrijebite alat CAPD (engl. *Cornell Assessment of Paediatric Delirium*) – ocjensku ljestvicu Sveučilišta Cornell za pedijatrijski delirij u bolesnika u dobi od < 12 godina. Za pojedinosti o ocjenjivanju CAPD pogledajte Lee, i dr., 2019.
[a] Na temelju kriterija za određivanje stupnja ICANS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) iz 2019.
[b] Zbrinjavanje se određuje prema najtežem događaju koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.
[c] Ako se bolesnik može probuditi i obaviti procjenu ICE-a, procijenite sljedeće:
orijentiranost (u pogledu godine, mjeseca, grada, bolnice = 4 boda); imenovanje predmeta (imenovanje 3 predmeta, npr. pokazivanje sata, olovke, gumba = 3 boda); praćenje uputa (npr. „pokažite mi 2 prsta" ili „zatvorite oči i isplazite jezik" = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod); i pozornost (brojanje desetica unatrag od 100 = 1 bod). Ako bolesnika nije moguće probuditi i provesti procjenu ICE-a (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova.
[d] Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.
[e] Sva upućivanja na primjenu deksametazona odnose se na deksametazon ili ekvivalentne lijekove.
*Rezultati između 1 i 8 mogu predstavljati izostanak oštećenja ili ICANS 1. stupnja ili 2. stupnja i moraju se kombinirati s kliničkom procjenom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina), vidjeti dio 5.1. Iskustvo s primjenom lijeka BLINCYTO u osoba u dobi od ≥ 75 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju farmakokinetičkih analiza nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO nisu ispitane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih analiza, ne očekuje se utjecaj početne vrijednosti funkcije jetre na izloženost blinatumomabu te nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO nisu ispitane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo primjene lijeka BLINCYTO u djece u dobi < 1 godine ograničeno je. Trenutno dostupni podaci u djece opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

BLINCYTO je namijenjen intravenskoj primjeni.

Za upute o rukovanju i pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Primijenite BLINCYTO u obliku kontinuirane intravenske infuzije pri konstantnoj brzini protoka, pomoću infuzijske pumpe, tijekom perioda u trajanju do 96 sati. Pumpa treba imati mogućnost programiranja, zaključavanja, ne smije biti elastomerna i mora imati alarm.

Početni volumen (270 ml) veći je od volumena primijenjenog bolesniku (240 ml) zbog uračunatog volumena potrebnog za pripremu intravenske linije i kako bi se osiguralo da bolesnik primi punu dozu lijeka BLINCYTO.

Primijenite infuziju pripremljene konačne otopine za infuziju lijeka BLINCYTO u skladu s uputama na naljepnici lijeka na pripremljenoj vrećici pri jednoj od sljedećih konstantnih brzina infuzije:

- Brzina infuzije od 10 ml/h u trajanju od 24 sata
- Brzina infuzije od 5 ml/h u trajanju od 48 sati
- Brzina infuzije od 3,3 ml/h u trajanju od 72 sata
- Brzina infuzije od 2,5 ml/h u trajanju od 96 sati

Primijenite infuziju pripremljene konačne otopine za infuziju lijeka BLINCYTO pomoću intravenske cjevčice koja sadrži sterilni, nepirogeni *in-line* filter od 0,2 mikrometra niskog afiniteta za vezanje proteina.

Važna napomena: Ne ispirite infuzijsku cjevčicu lijeka BLINCYTO, osobito prilikom promjene infuzijskih vrećica. Ispiranje prilikom promjene vrećica ili po dovršetku infuzije može rezultirati prekomjernom dozom uslijed čega može doći do komplikacija. Prilikom primjene putem venskog katetera s višestrukim lumenima BLINCYTO se treba primijeniti infuzijom kroz zaseban lumen.

Odluku o trajanju infuzije treba donijeti odgovorni liječnik, uzimajući u obzir učestalost promjene infuzijskih vrećica i tjelesnu težinu bolesnika. Ciljana dostavljena terapijska doza lijeka BLINCYTO se ne mijenja.

Promjena infuzijske vrećice

Zbog sterilnosti, zdravstveni radnik mora promijeniti infuzijsku vrećicu najmanje svakih 96 sati.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Neurološki događaji, uključujući ICANS

Opaženi su neurološki događaji, uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Neurološki događaji 3. (CTCAE verzija 4.0) ili višeg (teški ili za život opasni) stupnja, uključujući ICANS, nakon započinjanja primjene blinatumomaba uključivali su encefalopatiju, napadaje, poremećaje govora, poremećaje svijesti, konfuziju i dezorijentaciju te poremećaje koordinacije i ravnoteže. Među bolesnicima kod kojih se pojavio neurološki događaj, medijan vremena do prvog događaja bio je unutar prva 2 tjedna liječenja, a većina događaja se povukla nakon privremenog prekida liječenja i rijetko je dovela do trajnog prekida primjene lijeka BLINCYTO.

Stariji bolesnici mogu biti podložniji ozbiljnim neurološkim događajima kao što su kognitivni poremećaji, encefalopatija i konfuzija.

U bolesnika s anamnezom neuroloških znakova i simptoma (poput omaglice, hipoestezije, hiporefleksije, tremora, dizestezije, parestezije i oštećenja pamćenja) stopa neuroloških događaja (poput tremora, omaglice, stanja konfuzije, encefalopatije i ataksije) je bila veća. Među ovim bolesnicima, medijan vremena do prvog neurološkog događaja bio je unutar prvog ciklusa liječenja.

Iskustvo u bolesnika koji u anamnezi imaju ili trenutno boluju od klinički značajne bolesti SŽS-a (npr. epilepsija, napadaji, pareza, afazija, moždani udar, teške ozljede mozga, demencija, Parkinsonova bolest, cerebralna bolest, moždani sindrom organskog porijekla i psihoza) je ograničeno, jer su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Postoji mogućnost većeg rizika od neuroloških događaja u ovoj populaciji. Potencijalna korist liječenja treba se pažljivo procijeniti u odnosu na rizik od neuroloških događaja te je potreban pojačan oprez prilikom primjene lijeka BLINCYTO u ovih bolesnika.

Iskustvo s blinatumomabom u bolesnika s potvrđenim aktivnim ALL-om u SŽS-u ili cerebrospinalnoj tekućini (CST) je ograničeno. Međutim, bolesnici su u kliničkim ispitivanjima liječeni blinatumomabom nakon klirensa blasta iz CST-a putem terapije usmjerene na SŽS (poput intratekalne kemoterapije). Prema tome, jednom kada se CST očisti, može se započeti liječenje lijekom BLINCYTO.

Bolesnici s Downovim sindromom mogu biti izloženi povećanom riziku od epileptičkih napadaja uz primjenu lijeka BLINCYTO; prije početka liječenja lijekom BLINCYTO u tih bolesnika treba razmotriti profilaksu napadaja.

Preporučuje se provođenje neurološkog pregleda bolesnika prije započinjanja terapije lijekom BLINCYTO, te kliničko praćenje bolesnika radi znakova i simptoma neuroloških događaja, uključujući ICANS (npr. pismeni test koji može biti dio opće neurološke procjene). Zbrinjavanje ovih znakova i simptoma do oporavka može zahtijevati bilo privremeni prekid bilo trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO i/ili liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.2). U slučaju napadaja, preporučuje se sekundarno profilaktičko liječenje odgovarajućim antikonvulzivima (npr. levetiracetamom).

Infekcije

U bolesnika liječenih blinatumomabom opažene su ozbiljne infekcije uključujući sepsu, pneumoniju, bakterijemiju, oportunističke infekcije i infekcije na mjestu uvođenja katetera, od kojih su neke bile opasne po život ili imale smrtan ishod. U odraslih bolesnika čija je vrijednost ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalnog statusa na početku liječenja bila 2, incidencija ozbiljnih infekcija bila je veća u odnosu na bolesnike s ECOG funkcionalnim statusom < 2. Iskustvo s lijekom BLINCYTO u bolesnika s aktivnom nekontroliranom infekcijom je ograničeno.

Bolesnike liječene lijekom BLINCYTO treba klinički pratiti radi znakova i simptoma infekcije te odgovarajuće liječiti. Zbrinjavanje infekcije može zahtijevati bilo privremeni prekid bilo trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO (vidjeti dio 4.2).

Sindrom otpuštanja citokina i reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika u kojih se primjenjuje BLINCYTO prijavljen je sindrom otpuštanja citokina (CRS), koji može biti opasan za život ili imati smrtan ishod (stupanj ≥ 4) (vidjeti dio 4.8).

Ozbiljne nuspojave koje mogu biti znakovi i simptomi CRS-a uključujući pireksiju, asteniju, glavobolju, hipotenziju, povišen ukupni bilirubin i mučninu; manje često, ovi su događaji doveli do trajnog prekida primjene lijeka BLINCYTO. Medijan vremena do pojave događaja CRS-a bio je 2 dana. Bolesnike treba pomno pratiti radi znakova i simptoma ovih događaja.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (engl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) i sindrom povećane propusnosti kapilara (engl. *capillary leak syndrome*, CLS; npr. hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija) često se povezuju s CRS-om (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih je došlo do sindroma povećane propusnosti kapilara trebaju se hitno zbrinuti.

Manje često je u slučaju CRS-a prijavljena hemofagocitna histiocitoza/sindrom aktivacije makrofaga (engl. *Macrophage activation syndrome*, MAS).

Reakcije povezane s infuzijom ne moraju se klinički razlikovati od manifestacija CRS-a (vidjeti dio 4.8). Reakcije povezane s infuzijom općenito su bile brze, pojavljujući se unutar 48 sati nakon započinjanja infuzije. Međutim, u nekih je bolesnika pojava reakcija povezanih s infuzijom bila odgođena ili se dogodila u kasnijim ciklusima. Bolesnike treba pomno pratiti radi reakcija povezanih s infuzijom, posebno tijekom započinjanja prvog i drugog ciklusa liječenja, te ih je potrebno odgovarajuće liječiti. Za smanjenje pireksije tijekom prvih 48 sati svakog ciklusa preporučuje se primjena antipiretika (npr. paracetamola). Kako bi se smanjio rizik od CRS-a, važno je liječenje lijekom BLINCYTO započeti (1. ciklus, 1. – 7. dan) s preporučenom početnom dozom u dijelu 4.2.

Zbrinjavanje ovih događaja može zahtijevati bilo privremeni prekid bilo trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO (vidjeti dio 4.2).

Sindrom lize tumora

U bolesnika u kojih se primjenjuje BLINCYTO opažen je sindrom lize tumora (TLS), koji može biti opasan za život ili imati smrtan ishod (stupanj ≥ 4).

Tijekom liječenja lijekom BLINCYTO trebaju se primijeniti odgovarajuće profilaktičke mjere za prevenciju i liječenje TLS-a, uključujući agresivnu hidraciju i terapiju za hiperuricemiju (poput

alopurinola ili rasburikaze), pogotovo u bolesnika s jačom leukocitozom ili većim tumorskim opterećenjem. Bolesnike treba pomno pratiti radi znakova i simptoma TLS-a, uključujući funkciju bubrega i ravnotežu tekućina u prvih 48 sati nakon prve infuzije. U kliničkim je ispitivanjima zapažena povišena incidencija TLS-a u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega ili normalnom bubrežnom funkcijom. Zbrinjavanje ovih događaja može zahtijevati bilo privremeni prekid bilo trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i febrilna neutropenija

U bolesnika u kojih se primjenjuje BLINCYTO opažene su neutropenija i febrilna neutropenija, uključujući i slučajeve opasne po život. Tijekom infuzije lijeka BLINCYTO potrebno je redovito pratiti laboratorijske parametre (uključujući, ali ne ograničavajući se na broj leukocita u krvi i apsolutni broj neutrofila), pogotovo u prvih 9 dana prvog ciklusa, te odgovarajuće liječiti.

Povišeni jetreni enzimi

Liječenje lijekom BLINCYTO bilo je povezano s prolaznim povišenjem jetrenih enzima. Većina događaja opažena je unutar prvog tjedna od započinjanja liječenja i nije zahtijevala privremeni ili trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je pratiti alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST), gama-glutamil transferazu (GGT) i ukupni bilirubin u krvi prije početka i tijekom primjene lijeka BLINCYTO, pogotovo tijekom prvih 48 sati u prva dva ciklusa. Zbrinjavanje ovih događaja može zahtijevati bilo privremeni prekid bilo trajni prekid primjene lijeka BLINCYTO (vidjeti dio 4.2).

Pankreatitis

Pankreatitis, opasan po život ili sa smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali lijek BLINCYTO u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Terapija visokim dozama steroida je, u nekim slučajevima, mogla doprinijeti pankreatitisu.

Bolesnike treba pozorno pratiti zbog znakova i simptoma pankreatitisa. Procjena bolesnika može uključivati fizički pregled, određivanje laboratorijske vrijednosti serumske amilaze i serumske lipaze, te snimanje abdomena metodama poput ultrazvuka i drugih odgovarajućih dijagnostičkih mjera. Zbrinjavanje pankreatitisa može zahtijevati ili privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom BLINCYTO (vidjeti dio 4.2).

Leukoencefalopatija, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju

U bolesnika u kojih se primjenjuje BLINCYTO, pogotovo u bolesnika prethodno liječenih zračenjem glave i kemoterapijom protiv leukemije (uključujući sistemsku primjenu visokih doza metotreksata ili intratekalnu primjenu citarabina), opažene su promjene nalaza MR-a glave (magnetska rezonancija) koje pokazuju leukoencefalopatiju. Klinička značajnost ovih promjena u nalazima nije poznata.

Zbog mogućnosti razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), bolesnike treba pratiti radi znakova i simptoma. U slučaju sumnje na događaj razmotrite konzultaciju s neurologom, MR mozga i pretragu cerebrospinalne tekućine (CST), vidjeti dio 4.8.

CD19 negativni recidiv

CD19 negativni ALL prekursora B limfocita prijavljen je u bolesnika s recidivom koji su primali BLINCYTO. Posebnu pozornost treba posvetiti procjeni ekspresije CD19 u vrijeme testiranja koštane srži.

Prijelaz ALL-a u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML)

Prijelaz ALL-a u AML rijetko je prijavljen u bolesnika s recidivom koji su primali BLINCYTO, uključujući one bez imunofenotipskih i/ili citogenetskih abnormalnosti pri početnoj dijagnozi. Sve bolesnike s recidivom treba nadzirati na prisutnost AML-a.

Cijepljenje

Sigurnost cijepljenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom BLINCYTO nije ispitana. Cijepljenje živim virusnim cjepivima se ne preporučuje kroz najmanje 2 tjedna prije početka primjene lijeka BLINCYTO, tijekom liječenja i do oporavka B limfocita u raspone normalnih vrijednosti nakon posljednjeg ciklusa liječenja.

Zbog moguće deplecije B limfocita u novorođenčadi nakon izlaganja blinatumomabu tijekom trudnoće, novorođenčad treba pratiti radi deplecije B limfocita te se mora odgoditi cijepljenje živim virusnim cjepivom dok se broj B limfocita novorođenčeta ne oporavi (vidjeti dio 4.6).

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i kroz najmanje 48 sati nakon liječenja lijekom BLINCYTO (vidjeti dio 4.6).

Medikacijske pogreške

Tijekom liječenja lijekom BLINCYTO opažene su medikacijske pogreške. Vrlo je važno strogo slijediti upute za pripremu (uključujući rekonstituciju i razrjeđivanje) i primjenu kako bi se medikacijske pogreške svele na najmanju moguću mjeru (uključujući primjenu preniske doze ili predoziranje) (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija tijekom 24-satne infuzije, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. Rezultati *in vitro* testiranja na ljudskim hepatocitima ukazuju da blinatumomab ne utječe na aktivnosti enzima CYP450.

Započinjanje liječenja lijekom BLINCYTO uzrokuje prolazno otpuštanje citokina tijekom prvih dana liječenja, što može suzbiti aktivnost CYP450 enzima. Bolesnike u kojih se primjenjuju lijekovi koji su supstrati CYP450 i transportera, s uskim terapijskim indeksom, treba tijekom tog vremena pratiti radi nuspojava (npr. varfarin) ili koncentracija lijeka (npr. ciklosporin). Dozu istodobno primjenjivanog lijeka treba prilagoditi prema potrebi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i kroz najmanje 48 sati nakon liječenja blinatumomabom (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti s blinatumomabom. U ispitivanju embrio-fetalne razvojne toksičnosti provedenom na miševima, mišja surogatna molekula je prešla placentu i nije

inducirala embriotoksičnost ili teratogenost (vidjeti dio 5.3). Očekivane deplecije B i T limfocita opažene su u gravidnih ženki miševa, ali nisu procijenjeni hematološki učinci u fetusa.

Nema podataka o primjeni blinatumomaba u trudnica.

Blinatumomab se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako potencijalna korist nadilazi potencijalan rizik za fetus.

U slučaju izlaganja tijekom trudnoće može se očekivati deplecija B limfocita u novorođenčadi zbog farmakoloških svojstava lijeka. Posljedično, novorođenčad treba pratiti radi deplecije B limfocita te se mora odgoditi cijepljenje živim virusnim cjepivom dok se broj B limfocita novorođenčeta ne oporavi (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se blinatumomab ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom na njegova farmakološka svojstva, ne može se isključiti rizik za dojenče. Posljedično, kao mjera predostrožnosti, dojenje je kontraindicirano tijekom i kroz najmanje 48 sati nakon liječenja blinatumomabom.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu učinka blinatumomaba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti s mišjom surogatnom molekulom, u trajanju od 13 tjedana nije bilo nuspojava na reproduktivne organe mužjaka ili ženki miševa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Blinatumomab značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može doći do konfuzije i dezorijentacije, poremećaja koordinacije i ravnoteže te rizika od napadaja i poremećaja svijesti (vidjeti dio 4.4). Zbog mogućnosti neuroloških događaja, bolesnici liječeni blinatumomabom trebaju se tijekom primjene blinatumomaba suzdržavati od upravljanja vozilima, obavljanja rizičnih zanimanja ili aktivnosti poput rada sa teškim ili potencijalno opasnim strojevima. Bolesnike se mora obavijestiti o mogućnosti pojave neuroloških događaja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu identificirane su tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita (N = 1045).

Najozbiljnije nuspojave do kojih može doći tijekom liječenja blinatumomabom uključuju: infekcije (22,6%), neurološke događaje (12,2%), neutropeniju / febrilnu neutropeniju (9,1%), sindrom otpuštanja citokina (2,7%) i sindrom lize tumora (0,8%).

Najčešće nuspojave bile su: pireksija (70,8%), infekcije – patogen neodređen (41,4%), reakcije povezane s infuzijom (33,4%), glavobolja (32,7%), mučnina (23,9%), anemija (23,3%), trombocitopenija (21,6%), edem (21,4%), neutropenija (20,8%), febrilna neutropenija (20,4%), proljev (19,7%), povraćanje (19,0%), osip (18,0%), povišeni jetreni enzimi (17,2%), kašalj (15,0%), bakterijske zarazne bolesti (14,1%), tremor (14,1%), sindrom otpuštanja citokina (13,8%), leukopenija (13,8%), zatvor (13,5%), sniženi imunoglobulini (13,4%), virusne zarazne bolesti (13,3%), hipotenzija (13,0%), bolovi u leđima (12,5%), zimica (11,7%), bolovi u trbuhu (10,6%), tahikardija (10,6%), nesanica (10,4%), bolovi u udovima (10,1%) i gljivične zarazne bolesti (9,6%).

Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti određene su prema gruboj stopi incidencije prijavljene za svaku nuspojavu u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita (N = 1045). Unutar svake pojedine skupine učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava (MedDRA)	**Vrlo često (≥ 1/10)**	**Često (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)**
Infekcije i infestacije	Bakterijske infekcije[a, b] Virusne infekcije[a, b] Infekcije – patogen neodređen[a, b]	Sepsa Pneumonija Gljivične infekcije[a, b]	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Febrilna neutropenija Anemija[1] Neutropenija[2] Trombocitopenija[3] Leukopenija[4]	Leukocitoza[5] Limfopenija[6]	Limfadenopatija Hemofagocitna histiocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	Sindrom otpuštanja citokina[a]	Preosjetljivost	Citokinska oluja
Poremećaji metabolizma i prehrane		Sindrom lize tumora	
Psihijatrijski poremećaji[a]	Nesanica[18]	Stanje konfuzije[18] Dezorijentacija[18]	
Poremećaji živčanog sustava[a]	Glavobolja[18] Tremor[18]	Encefalopatija[18] Afazija[18] Parestezija[18] Napadaji[18] Kognitivni poremećaji[18] Oštećenje pamćenja Omaglica[18] Somnolencija[18] Hipoestezija[18] Poremećaj kranijalnog živca[b] Ataksija[18] Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS)	Poremećaj govora[18]
Srčani poremećaji	Tahikardija[7]		
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija[8] Hipertenzija[9]	Crvenilo uz osjećaj vrućine	Sindrom povećane propusnosti kapilara
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Dispneja Produktivni kašalj Respiratorno zatajenje Piskanje	Dispneja u naporu Akutno respiratorno zatajenje
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Proljev Povraćanje Zatvor Bol u trbuhu		Pankreatitis[a]
Poremećaji jetre i žuči		Hiperbilirubinemija[a, 10]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip[11]		

Klasifikacija organskog sustava (MedDRA)	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Bol u udovima	Bol u kostima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija[12] Zimica Edem[13]	Bol u prsnom košu[14] Bol	
Pretrage	Povišeni jetreni enzimi[a, 15] Sniženi imunoglobulini[16]	Povišena tjelesna težina Povišena alkalna fosfataza u krvi	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcije povezane s infuzijom[17]		

[a] Dodatne informacije nalaze se u dijelu „Opis odabranih nuspojava".
[b] MedDRA HLGT klasifikacija (engl. *high level group terms*) (MedDRA verzija 23.0).

U tablici iznad, pojmovi za događaje koji predstavljaju isti medicinski koncept ili stanje združeni su i prijavljeni kao jedna nuspojava. Pojmovi koji doprinose određenoj nuspojavi navedeni su niže:
[1] Anemija uključuje anemiju i sniženi hemoglobin.
[2] Neutropenija uključuje neutropeniju i snižen broj neutrofila.
[3] Trombocitopenija uključuje snižen broj trombocita i trombocitopeniju.
[4] Leukopenija uključuje leukopeniju i snižen broj bijelih krvnih stanica.
[5] Leukocitoza uključuje leukocitozu i povišen broj bijelih krvnih stanica.
[6] Limfopenija uključuje snižen broj limfocita i limfopeniju.
[7] Tahikardija uključuje sinusnu tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju, tahikardiju, atrijsku tahikardiju i ventrikulsku tahikardiju.
[8] Hipotenzija uključuje sniženi krvni tlak i hipotenziju.
[9] Hipertenzija uključuje povišeni krvni tlak i hipertenziju.
[10] Hiperbilirubinemija uključuje povišen bilirubin u krvi i hiperbilirubinemiju.
[11] Osip uključuje eritem, osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, pruritički osip, osip na mjestu katetera, pustularni osip, genitalni osip, papularni osip i vezikularni osip.
[12] Pireksija uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i pireksiju.
[13] Edem uključuje edem koštane srži, periorbitalni edem, edem očnih kapaka, edem oka, edem usnica, edem lica, lokalizirani edem, generalizirani edem, edem, periferni edem, edem na mjestu infuzije, edem bubrega, edem skrotuma, genitalni edem, plućni edem, edem grkljana, angioedem, cirkumoralni edem i limfedem.
[14] Bol u prsnom košu uključuje nelagodu u prsnom košu, bol u prsnom košu, mišićno-koštanu bol u prsnom košu i bol u prsnom košu nekardiološke etiologije.
[15] Povišeni jetreni enzimi uključuju povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišenu gama-glutamil transferazu, povišene jetrene enzime, povišeni test funkcije jetre i povišene transaminaze.
[16] Sniženi imunoglobulini uključuju sniženi imunoglobulin G u krvi, sniženi imunoglobulin A u krvi, sniženi imunoglobulin M u krvi, snižene globuline, hipogamaglobulinemiju, hipoglobulinemiju i snižene imunoglobuline.
[17] Reakcije povezane s infuzijom složen su pojam koji uključuje reakciju povezanu s infuzijom i sljedeće događaje koji se javljaju u prvih 48 sati od infuzije u trajanju događaja od ≤ 2 dana: pireksija, sindrom otpuštanja citokina, hipotenzija, mijalgija, akutna ozljeda bubrega, hipertenzija, osip, tahipneja, oticanje lica, edem lica i eritemski osip.
[18] Događaji mogu predstavljati ICANS.

Opis odabranih nuspojava

Neurološki događaji, uključujući ICANS

U bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita liječenih lijekom BLINCYTO u randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (N = 267) i kliničkom ispitivanju faze II s jednom skupinom (N = 189), 66,0% bolesnika imalo je jednu ili više neuroloških nuspojava (uključujući psihijatrijske poremećaje), primarno uključujući SŽS. U 11,6%

odnosno 12,1% bolesnika opažene su ozbiljne neurološke nuspojave odnosno neurološke nuspojave stupnja ≥ 3, od čega su najčešće ozbiljne nuspojave bile encefalopatija, tremor, afazija i stanje konfuzije. Većina neuroloških događaja (80,5%) bili su klinički reverzibilni i povukli su se nakon privremenog prekida primjene lijeka BLINCYTO. Medijan vremena do prvog događaja bio je unutar prva 2 tjedna liječenja. Jedan slučaj encefalopatije sa smrtnim ishodom prijavljen je u ranijem kliničkom ispitivanju faze II s jednom skupinom.

Neurološki događaji prijavljeni su kod 62,2% odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita (N = 45). Ozbiljni neurološki događaji i događaji stupnja ≥ 3 prijavljeni su kod po 13,3% odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita.

Neurološki događaji prijavljeni su kod 71,5% odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om (N = 137), a 22,6% bolesnika imalo je ozbiljne događaje. Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 16,1% i 2,2% odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om.

Neurološki događaji prijavljeni su u 61,2% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja pri čemu je lijek BLINCYTO bio primijenjen naizmjence s kemoterapijom (N = 147). Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 28,6% i 2,0% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja.

ICANS, uključujući ICANS 3. i višeg stupnja, prijavljen je u kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće kliničke manifestacije ICANS-a bile su stanje konfuzije, afazija, dezorijentacija, izmijenjeno stanje svijesti, dizartrija, encefalopatija, napadaj, promjene mentalnog stanja, somnolencija i disgrafija.

Zabilježeno vrijeme do pojave ICANS-a trajalo je od 0 do 299 dana, a većina slučajeva ICANS-a dogodila se unutar prva tri tjedna.

Za kliničko zbrinjavanje neuroloških događaja i ICANS-a vidjeti dio 4.2.

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom BLINCYTO prijavljene su virusne, bakterijske ili gljivične infekcije opasne po život ili sa smrtnim ishodom (stupanj ≥ 4). Dodatno, opažene su i ponovne aktivacije virusne infekcije (npr. Polyoma (BK) infekcije) u kliničkom ispitivanju faze II u odraslih osoba s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita. Incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita bila je veća u bolesnika početnog ECOG funkcionalnog statusa 2 u usporedbi s bolesnicima ECOG funkcionalnog statusa < 2.

Infekcije su prijavljene u 34,7% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja pri čemu je lijek BLINCYTO bio primijenjen naizmjence s kemoterapijom (N = 147). Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 28,6% i 10,2% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja.

Za kliničko zbrinjavanje infekcija, vidjeti dio 4.4.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita liječenih lijekom BLINCYTO u randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (N = 267) i kliničkom ispitivanju faze II s jednom skupinom (N = 189), 14,7% bolesnika imalo je CRS. Ozbiljne reakcije CRS-a prijavljene su u 2,4% bolesnika, uz medijan vremena do pojave od 2 dana.

Sindrom otpuštanja citokina prijavljen je u 8,9% odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita (N = 45), a 2,2% bolesnika imala su ozbiljne događaje. Nisu prijavljeni slučajevi stupnja ≥ 3 ili ≥ 4.

Sindrom otpuštanja citokina prijavljen je u 2,9% odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om (N = 137). Događaji stupnja 3 i ozbiljni događaji prijavljeni su za 1,5% svih odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om; nisu prijavljeni događaji stupnja ≥ 4.

Sindrom otpuštanja citokina prijavljen je u 15,6% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja pri čemu je lijek BLINCYTO bio primijenjen naizmjence s kemoterapijom (N = 147). Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 4,1% i 0,7% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja.

Sindrom povećane propusnosti kapilara opažen je u 1 bolesnika u kliničkom ispitivanju faze II u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita i u 1 bolesnika u kliničkom ispitivanju faze II u odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om. Sindrom povećane propusnosti kapilara nije opažen u odraslih bolesnika u kliničkom ispitivanju faze II u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita. Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je u 1 bolesnika (0,7%) s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja pri čemu je lijek BLINCYTO bio primijenjen naizmjence s kemoterapijom (N = 147). Događaj je bio 3. stupnja.

Za kliničko zbrinjavanje CRS-a, vidjeti dio 4.4.

Povišeni jetreni enzimi

U bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita liječenih lijekom BLINCYTO u randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (N = 267) i kliničkom ispitivanju faze II s jednom skupinom (N = 189), u 22,4% bolesnika prijavljeni su povišeni jetreni enzimi i povezani znakovi/simptomi. Ozbiljne nuspojave odnosno nuspojave stupnja ≥ 3 (poput povišene razine ALT-a, povišene razine AST-a i povišene razine bilirubina u krvi) opažene su u 1,5% odnosno 13,6% bolesnika. Medijan vremena do pojave prvog događaja bio je 4 dana od započinjanja liječenja lijekom BLINCYTO.

Povišeni jetreni enzimi prijavljeni su kod 17,8% odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita (N = 45), a 2,2% bolesnika imala su ozbiljne događaje. Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 13,3%, odnosno 6,7% odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita.

Događaji s povišenim jetrenim enzimima prijavljeni su za 12,4% odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om (N = 137). Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 8,0% i 4,4% odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om.

Povišeni jetreni enzimi prijavljeni su u 15,6% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja pri čemu je lijek BLINCYTO bio primijenjen naizmjence s kemoterapijom (N = 147). Događaji stupnja ≥ 3 i stupnja ≥ 4 prijavljeni su za 8,8% i 2,7% odraslih bolesnika s CD19 pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja.

Trajanje jetrenih nuspojava bilo je općenito kratko i uz brz oporavak, često bez trajnog prekida kontinuiranog liječenja lijekom BLINCYTO.

Za kliničko zbrinjavanje povišenih jetrenih enzima, vidjeti dio 4.4.

Pankreatitis

Pankreatitis, opasan po život ili sa smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali lijek BLINCYTO u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Medijan vremena do nastupa bio je 7,5 dana. Za kliničko zbrinjavanje pankreatitisa, vidjeti dio 4.4.

Leukoencefalopatija, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju

Prijavljena je leukoencefalopatija. U bolesnika čiji su nalazi MR-a/CT-a mozga ukazivali na leukoencefalopatiju dolazilo je do istodobnih ozbiljnih nuspojava, uključujući stanje konfuzije, tremor, kognitivne poremećaje, encefalopatiju i konvulzije. Iako postoji mogućnost za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), u kliničkim ispitivanjima nije prijavljen ni jedan potvrđen slučaj PML-a.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka BLINCYTO procijenjene su u pedijatrijskih bolesnika s Philadelphia kromosom negativnim recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita u dva otvorena ispitivanja: ispitivanje faze I/II s jednom skupinom (MT103-205) i randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III (20120215).

Ispitivanje MT103-205 bilo je ispitivanje eskalacije/određivanja doze u pedijatrijskih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita u ispitivanju eskalacije/određivanja doze faze I/II s jednom skupinom (MT103-205), u kojoj je 70 bolesnika dobi od 7 mjeseci do 17 godina liječeno preporučenim režimom doziranja.

Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave bile su pireksija (11,4%), febrilna neutropenija (11,4%), sindrom otpuštanja citokina (5,7%), sepsa (4,3%), infekcije povezane s uređajem (4,3%), previsoka doza (4,3%), konvulzije (2,9%), respiratorno zatajenje (2,9%), hipoksija (2,9%), upala pluća (2,9%) i višestruko zatajenje organa (2,9%).

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom BLINCYTO bile su slične onima viđenima u odraslih bolesnika. Češće zamijećene nuspojave (s razlikom ≥ 10%) u pedijatrijskoj populaciji u usporedbi s odraslom populacijom bile su anemija, trombocitopenija, leukopenija, pireksija, reakcije povezane s infuzijom, povećanje tjelesne težine i hipertenzija.

Vrsta i učestalost nuspojava bile su slične u različitim pedijatrijskim podskupinama (spol, dob i geografska regija).

Pri dozi višoj od preporučene doze u ispitivanju MT103-205, došlo je do slučaja srčanog zatajenja sa smrtnim ishodom u okviru po život opasnog sindroma otpuštanja citokina (CRS) i sindroma lize tumora (TLS), vidjeti dio 4.4.

Lijek BLINCYTO također je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika s visokorizičnim prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita u randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III (20120215), u kojem je 54 bolesnika dobi od 1 do 18 godina liječeno preporučenim režimom doziranja za visokorizični prvi recidiv ALL-a prekursora B limfocita. Sigurnosni profil lijeka BLINCYTO u ispitivanju 20120215 sukladan je profilu ispitivane pedijatrijske populacije s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita.

Druge posebne populacije

Iskustva s lijekom BLINCYTO u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina su ograničena. Općenito, sigurnost je bila slična između starijih bolesnika (≥ 65 godina) i bolesnika mlađih od 65 godina liječenih lijekom BLINCYTO. Međutim, stariji bolesnici mogu biti podložniji ozbiljnim neurološkim događajima poput kognitivnih poremećaja, encefalopatije i konfuzije.

Stariji bolesnici s ALL-om s pozitivnim MRB-om liječeni lijekom BLINCYTO mogu imati povećani rizik od hipogamaglobulinemije u usporedbi s mlađim bolesnicima. Preporuča se praćenje razine imunoglobulina u starijih bolesnika tijekom liječenja lijekom BLINCYTO.

Sigurnost lijeka BLINCYTO nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima odraslih bolesnika s ALL-om liječenih lijekom BLINCYTO, manje od 2% bolesnika bilo je pozitivno na anti-blinatumomab antitijela. Od onih bolesnika koji su razvili anti-blinatumomab antitijela, većina je imala *in vitro* neutralizirajuću aktivnost. U kliničkim ispitivanjima pedijatrijskih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om liječenih blinatumomabom nisu otkrivena anti-blinatumomab antitijela.

Stvaranje anti-blinatumomab antitijela može utjecati na farmakokinetiku lijeka BLINCYTO.

Općenito, sveukupni klinički dokazi podržavaju nalaz da anti-blinatumomab antitijela ne ukazuju ni na kakav klinički učinak na sigurnost i učinkovitost lijeka BLINCYTO.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Opažena su predoziranja uključujući i jednog bolesnika u kojeg je primijenjena 133 puta veća doza od preporučene terapijske doze lijeka BLINCYTO u kratkom vremenskom razdoblju. Predoziranja su rezultirala nuspojavama koje su bile u skladu s reakcijama opaženima prilikom primjene preporučenih terapijskih doza, a uključivale su vrućicu, tremor i glavobolju. U slučaju predoziranja, infuziju treba privremeno obustaviti, a bolesnika treba pratiti. Ponovna primjena lijeka BLINCYTO u ispravnoj terapijskoj dozi treba se razmotriti kad se povuku sve toksičnosti i ne ranije od 12 sati nakon privremenog prekida infuzije (vidjeti dio 4.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostala monoklonska antitijela i konjugati antitijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX07.

Mehanizam djelovanja

Blinatumomab je bispecifični aktivator T limfocita u obliku molekule koja se specifično veže na protein CD19 koji se nalazi na površini stanica B linije i protein CD3 koji se nalazi na površini T limfocita. Aktivira endogene T limfocite povezujući CD3 u receptorskom kompleksu T limfocita (engl. *T-cell receptor*, TCR) i CD19 na benignim i malignim B limfocitima. Antitumorska aktivnost imunoterapije blinatumomabom ne ovisi o prisutnosti specifičnog TCR-a na površini T limfocita ili o specifičnim peptidima antigenima na površini tumorskih stanica, već je po prirodi poliklonska i ne ovisi o ljudskim leukocitnim antigenima (HLA) na ciljnim stanicama. Blinatumomab posreduje u stvaranju citolitičke sinapse između T limfocita i tumorske stanice, otpuštajući proteolitičke enzime koji ubijaju i proliferirajuće ciljane stanice i ciljane stanice u mirovanju. Blinatumomab je povezan s

prolaznom uzvodnom regulacijom staničnih adhezijskih molekula, proizvodnjom citolitičkih proteina, otpuštanjem upalnih citokina i proliferacijom T limfocita, te rezultira eliminacijom CD19+ stanica.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanih bolesnika opažen je nepromjenjiv imuno-farmakodinamički odgovor. Tijekom 4 tjedna kontinuirane intravenske infuzije, farmakodinamički odgovor bio je karakteriziran aktivacijom i početnom redistribucijom T limfocita, brzom deplecijom perifernih B limfocita i prolaznim povišenjem citokina.

Redistribucija perifernih T limfocita (tj. adhezija T limfocita na endotel krvnih žila i/ili transmigracija u tkivo) dogodila se nakon početka infuzije blinatumomaba ili eskalacije doze. Broj T limfocita početno se smanjio unutar 1 do 2 dana, nakon čega se vratio do razine početne vrijednosti unutar 7 do 14 dana u većine bolesnika. Povećanje broja T limfocita iznad početne vrijednosti (ekspanzija T limfocita) opažena je u nekoliko bolesnika.

U većine bolesnika tijekom liječenja dozama od ≥ 5 μg/m^2/dan ili ≥ 9 μg/dan broj perifernih B limfocita brzo se smanjio do razine koju nije bilo moguće detektirati. U dvotjednom periodu između ciklusa liječenja, u kojem nije primjenjivano liječenje, nije opažen oporavak broja perifernih B limfocita. Do nepotpune deplecije B limfocita došlo je pri dozama od 0,5 μg/m^2/dan i 1,5 μg/m^2/dan, te pri višim dozama u nekoliko bolesnika koji nisu reagirali na liječenje.

U pedjatrijskih ispitanika nisu mjereni limfociti periferne krvi.

Izmjereni su citokini, uključujući IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α i IFN-γ, od čega su najviše povišeni bili IL-6, IL-10 i IFN-γ. Prolazno povišenje citokina opaženo je u prva 2 dana nakon početka infuzije blinatumomaba. Povišene razine citokina vratile su se na početne vrijednosti unutar 24 do 48 sati tijekom infuzije. U sljedećim ciklusima liječenja, do povišenja citokina došlo je u manje bolesnika i uz manji intenzitet, u usporedbi s početnih 48 sati prvog ciklusa liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Recidivirajući ili refraktorni Philadelphia kromosom negativni ALL prekursora B limfocita

Tijekom kliničkih ispitivanja faze II i faze III opisanih niže, ukupno je 456 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita bilo izloženo lijeku BLINCYTO.

Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO u odnosu na standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC) kemoterapijom procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III (TOWER). Podobni bolesnici bili su u dobi od ≥ 18 godina i s ECOG funkcionalnim statusom ≤ 2 s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita (> 5% blasta u koštanoj srži i nešto od sljedećeg: recidiv u bilo kojem trenutku nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), ili neliječen prvi recidiv uz trajanje prve remisije < 12 mjeseci, ili refraktorni na zadnju terapiju).

Bolesnici su randomizirani 2:1 za primanje lijeka BLINCYTO ili 1 od 4 prethodno specificirana, od ispitivača odabrana SOC temeljna kemoterapijska režima. Randomizacija je stratificirana prema dobi (< 35 godina naspram ≥ 35 godina), prethodnoj spasonosnoj terapiji (da naspram ne) i prethodnom alogenom HSCT-u (da naspram ne) sukladno procjeni u trenutku pristanka. Demografske i početne karakteristike bile su ujednačene između dviju skupina (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7. Demografske i početne karakteristike u ispitivanju faze III (TOWER)

Karakteristike	BLINCYTO (N = 271)	SOC kemoterapija (N = 134)
Dob		
Medijan, godine (min, maks)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Srednja vrijednost, godine (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 godina, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Prethodna spasonosna terapija	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Prethodni aloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG status - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktorni status - n (%)		
Primarno refraktorni	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktorni na spasonosnu terapiju	87 (32,1)	34 (25,4)
Najveća vrijednost blasta u koštanoj srži centralno/lokalno – n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

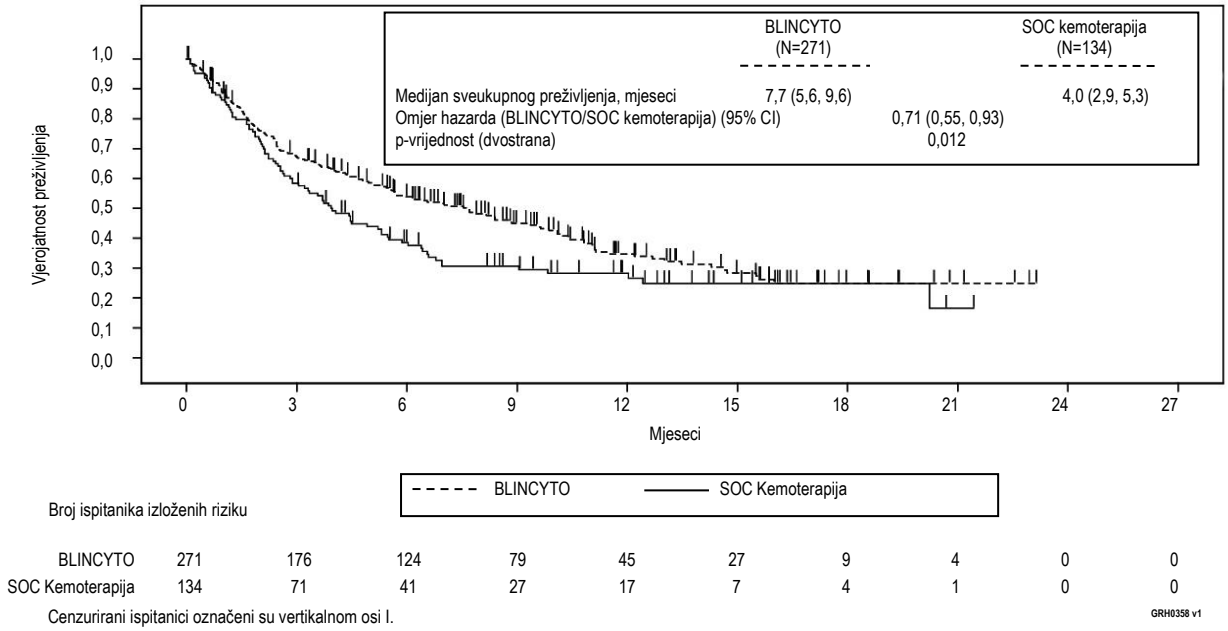
aloHSCT = alogena transplantacija hematopoetskih matičnih stanica
SOC = standardno liječenje

BLINCYTO je primjenjivan kao kontinuirana intravenska infuzija. U prvom ciklusu, početna doza je bila 9 µg/dan za 1. tjedan, zatim 28 µg/dan za preostala 3 tjedna. Ciljna doza od 28 µg/dan primijenjena je u drugom ciklusu i svim sljedećim ciklusima, počevši od 1. dana svakog ciklusa. Prilagodba doze bila je moguća u slučaju nuspojava. Od 267 bolesnika koji su primili BLINCYTO, srednja vrijednost broja završenih ciklusa liječenja iznosila je 2,0; od 109 bolesnika koji su primili SOC kemoterapiju, srednja vrijednost broja ciklusa liječenja bila je 1,3.

Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Medijan OS-a bio je 4,0 mjeseci (95% CI: 2,9; 5,3) u skupini koja je primala SOC kemoterapiju u odnosu na 7,7 mjeseci (95% CI: 5,6; 9,6) u skupini koja je primala BLINCYTO. Omjer hazarda (95% CI) bio je 0,71 (0,55; 0,93) između liječenih skupina u korist lijeka BLINCYTO, ukazujući na smanjenje od 29% u stopi hazarda u skupini koja je primala BLINCYTO (p-vrijednost = 0,012 (stratificirani log-rang test)). Dosljednost u rezultatima OS-a potvrđena je u podskupinama prema faktorima stratifikacije.

Dosljedni rezultati opaženi su nakon cenzuriranja u vrijeme HSCT-a; medijan OS-a, cenzuriran u vrijeme HSCT-a, bio je 6,9 mjeseci (95% CI, 5,3; 8,8) u skupini na lijeku BLINCYTO i 3,9 mjeseci (95% CI, 2,8; 4,9) u skupini na SOC-u (omjer hazarda 0,66; 95% CI, 0,50; 0,88; p-vrijednost = 0,004). Stopa smrtnosti nakon aloHSCT-a kod svih bolesnika s odgovorom koji nisu primili terapiju za leukemiju bila je 10/38 (26,3%; 95% CI: 13,4; 43,1) u BLINCYTO skupini i 3/12 (25%; 95% CI: 5,5; 57,2) u SOC skupini. Stopa smrtnosti 100-ti dan nakon aloHSCT-a bila je 4/38 (12,4%, 95% CI 4,8%; 29,9%) u BLINCYTO skupini i 0/12 (0%, 95% CI nije procjenjivo) u SOC skupini. Rezultati djelotvornosti prema drugim ključnim mjerama ishoda u ispitivanju sažeti su u tablici 8.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja



Tablica 8. Rezultati djelotvornosti u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	**SOC kemoterapija (N = 134)**
Potpuna remisija (CR)		
CR[a]/CRh*[b]/CRi[c], n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Razlika u liječenju [95% CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-vrijednost	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Razlika u liječenju [95% CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-vrijednost	< 0,001	
Preživljenje bez događaja[d]		
6-mjesečna procjena % [95% CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-mjesečna procjena % [95% CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
Omjer hazarda [95% CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Trajanje hematološkog odgovora- Medijan vremena do događaja [95% CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh*/CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MRB[e] odgovor za CR/CRh*/CRi		
MRB procjenjivi bolesnici (%) [95% CI][f]	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Trajanje MRB odgovora- Medijan vremena do događaja [95% CI]	4,5 mjeseca (3,6; 9,0)	3,8 mjeseca (1,9; 19,0)
Naknadni aloHSCT - n (%)		
Ukupni ispitanici	65 (24)	32 (23,9)
Ispitanici s hematološkim odgovorom (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Vrijeme do aloHSCT-a među svim transplantiranim bolesnicima Medijan vremena do događaja (Interkvartilni raspon)	3,7 mjeseca (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 mjeseca (2,6; 4,3) (N = 32)

	BLINCYTO (N = 271)	SOC kemoterapija (N = 134)
Vrijeme do aloHSCT-a među ispitanicima s odgovorom za CR/CRh*/CRi Medijan vremena do događaja [95% CI] (KM procjena)	11,3 mjeseci (5,2; NP) (N = 119)	3,6 mjeseca (2,3; 7,2) (N = 33)
Smrtnost 100 dana nakon aloHSCT-a		
n/N (%), [95% CI]	4/38, 12,4% (4,8; 29,9)	0/12, 0,0% (0,0; NP)

[a] CR (potpuna remisija; engl. *complete remission*) je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz potpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 100 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila [ABN] > 1000/mikrolitar).
[b] CRh* (potpuna remisija uz djelomičan hematološki oporavak; engl. *complete remission with partial haematologic recovery*) je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz djelomični oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 50 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila [ABN] > 500/mikrolitar).
[c] CRi (potpuna remisija uz nepotpun hematološki oporavak; engl. *complete remission with incomplete haematologic recovery*) je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz nepotpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 100 000/mikrolitar ili apsolutni broj neutrofila [ABN] > 1000/mikrolitar).
[d] Vrijeme preživljenja bez događaja računa se od trenutka randomizacije do datuma procjene bolesti ukazujući na relaps nakon postizanja CR/CRh*/CRi ili smrti, ovisno o tome što je nastupilo prije. Ispitanici koji ne uspiju postići CR/CRh*/CRi unutar 12 tjedana od početka liječenja smatraju se neuspjehom liječenja i pripisuje im se trajanje preživljenja bez događaja od 1 dana.
[e] MRB (minimalna rezidualna bolest; engl. *Minimum Residual Disease*) odgovor je definiran kao MRB po PCR ili protočnoj citometriji $< 1 \times 10^{-4}$.
[f] Bolesnici koji su postignuli CR/CRh*/CRi i imali su procjenjivu naknadnu MRB procjenu.

Kvaliteta života uvjetovana zdravljem

U otvorenom ispitivanju, kvaliteta života uvjetovana zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) koju su prijavili bolesnici mjerena je korištenjem upitnika EORTC QLQ-C30. U post-hoc analizi osjetljivosti, u usporedbi sa standardnim liječenjem, BLINCYTO je dosljedno odgađao vrijeme do klinički značajnog pogoršanja HRQoL-a (pogoršanje od ≥ 10 bodova od početne vrijednosti) za opći zdravstveni status [medijan za lijek BLINCYTO naspram standardnog liječenja: 8,1 mjeseci naspram 1,0 mjeseca; omjer hazarda = 0,60 (95% CI = 0,42; 0,85)], ljestvice funkcionalnosti, ljestvice simptoma i pojedinačne stavke. Budući da se rezultati kvalitete života uvjetovane zdravljem temelje na post-hoc analizi osjetljivosti, rezultati bi se trebali tumačiti s oprezom.

BLINCYTO je također procijenjen u 189 bolesnika u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze II s jednom skupinom (MT103-211). Podobni bolesnici bili su u dobi od ≥ 18 godina, s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora limfocita B (recidivirajući uz trajanje prve remisije ≤ 12 mjeseci kod prvog spasonosnog liječenja, ili recidivirajući ili refraktorni nakon prve spasonosne terapije, ili recidivirajući unutar 12 mjeseci od alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) i uz ≥ 10% blasta u koštanoj srži).

Premedikacija, doza lijeka BLINCYTO po ciklusu liječenja i put primjene bili su identični onima iz ispitivanja faze III. Unutar tjedan dana prije započinjanja liječenja lijekom BLINCYTO, bolesnici su primili premedikaciju obavezne profilakse cerebrospinalne tekućine koju je činio intratekalni režim usklađen s nacionalnim ili institucionalnim smjernicama. BLINCYTO je primjenjivan kao kontinuirana intravenska infuzija. U prvom ciklusu, početna doza je bila 9 µg/dan za 1. tjedan, zatim 28 µg/dan za preostala 3 tjedna. Ciljana doza od 28 µg/dan primijenjena je u drugom ciklusu i svim sljedećim ciklusima, počevši od 1. dana svakog ciklusa. Prilagodba doze bila je moguća u slučaju nuspojava. Liječena populacija uključivala je 189 bolesnika koji su primili najmanje 1 infuziju lijeka BLINCYTO; srednja vrijednost broja ciklusa po bolesniku bio je 1,6. Bolesnici koji su odgovorili na BLINCYTO, ali u kojih je kasnije došlo do recidiva, imali su mogućnost ponovnog liječenja lijekom BLINCYTO. Među liječenim bolesnicima, medijan dobi bio je 39 godina (raspon: 18 do 79 godina, uključujući 25 bolesnika u dobi od ≥ 65 godina), u 64 od 189 bolesnika (33,9%) bilo je primijenjeno

HSCT liječenje prije primjene lijeka BLINCYTO dok su u 32 od 189 bolesnika (16,9%) prethodno primijenjena više od 2 spasonosne terapije.

Primarni ishod bila je stopa potpune remisije/potpune remisije uz djelomičan hematološki oporavak (engl. *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*, CR/CRh*) unutar 2 ciklusa liječenja lijekom BLINCYTO. Osamdeset i jedan od 189 (42,9%) bolesnika postigli su CR/CRh* unutar prva 2 ciklusa liječenja uz postizanje većine odgovora (64 od 81) unutar prvog ciklusa liječenja. U populaciji starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina) 11 od 25 (44,0%) bolesnika postiglo je CR/CRh* unutar prva 2 ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.8 za informacije o sigurnosti u starijih osoba). Četiri su bolesnika postigla CR tijekom konsolidacijskih ciklusa, što rezultira kumulativnom stopom CR-a od 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%). U trideset i dva od 189 (17%) bolesnika primijenjeno je alogeno HSCT liječenje tijekom CR-a/CRh*-a induciranog lijekom BLINCYTO (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora limfocita B (MT103-211)

	n (%) **n = 189**	**95% CI**
Potpuna remisija (CR)[1]/Potpuna remisija uz djelomičan hematološki oporavak (CRh*)[2]	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Hipoplastična ili aplastična koštana srž bez blasta[3]	17 (9,0%)	[5,3% – 14,0%]
Djelomična remisija[4]	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Preživljenje bez recidiva[5] za CR/CRh*	5,9 mjeseci	[4,8 do 8,3 mjeseci]
Ukupno preživljenje	6,1 mjeseci	[4,2 do 7,5 mjeseci]

[1] CR je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz potpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 100 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila > 1,000/mikrolitar).
[2] CRh* je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz djelomični oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 50 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila > 500/mikrolitar).
[3] Hipoplastična ili aplastična koštana srž bez blasta je definirana kao blasti u koštanoj srži ≤ 5%, bez dokaza bolesti, nedovoljan oporavak broja stanica u perifernoj krvi: trombociti ≤ 50 000/mikrolitar i/ili apsolutni broj neutrofila ≤ 500/mikrolitar.
[4] Djelomična remisija je definirana kao blasti u koštanoj srži 6% do 25% uz najmanje 50% redukcije od početne vrijednosti.
[5] Recidiv je definiran kao hematološki recidiv (blasti u koštanoj srži veći od 5% nakon CR-a) ili ekstramedularni recidiv.

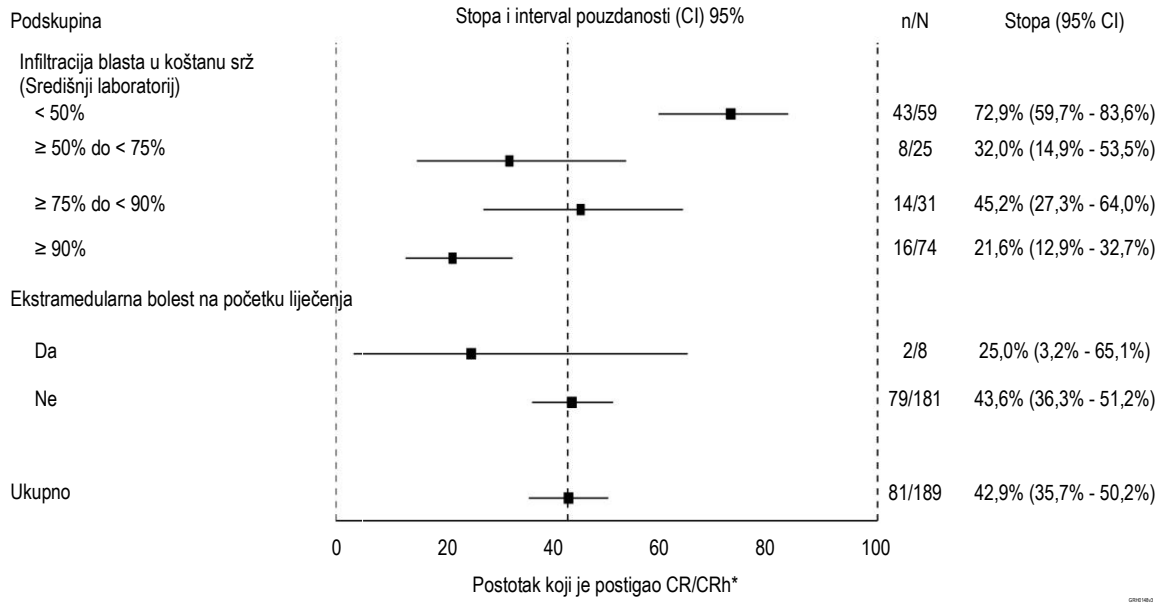
U prethodno specificiranoj eksplorativnoj analizi, 60 od 73 bolesnika procjenjivih za minimalnu rezidualnu bolest (engl. *Minimal Residual Disease*, MRB) s CR/CRh* (82,2%) također je imalo MRB odgovor (definiran kao MRB po PCR < 1×10^{-4}).

Bolesnici s prethodnim alogenim HSCT-om imali su slične stope odgovora onim bolesnicima bez prethodnog HSCT-a, stariji bolesnici su imali slične stope odgovora mlađim bolesnicima te nije opažena značajna razlika u stopi remisije s obzirom na broj linija prethodnog spasonosnog liječenja.

U bolesnika koji su prilikom probira imali ekstramedularnu bolest nevezanu uz SŽS ili testise (definirano kao najmanje jedna lezija od ≥ 1,5 cm) (N = 8/189), stopa kliničkog odgovora (25% [95% CI: 3,2-65,1]) bila je niža u usporedbi s bolesnicima u kojih nije bilo dokaza ekstramedularne bolesti (N = 181, 43,6% [95% CI: 36,3 – 51,2]) (vidjeti sliku 2).

Bolesnici s najvišim tumorskim opterećenjem, izmjerenim kao postotak stanica blasta u koštanoj srži na početku liječenja (≥ 90%), i dalje su imali klinički značajan odgovor uz stopu CR/CRh* od 21,6% (95% CI: 12,9 – 32,7) (vidjeti sliku 2). Bolesnici s niskim tumorskim opterećenjem (< 50%) najbolje su odgovorili na liječenje lijekom BLINCYTO uz stopu CR/CRh* od 72,9% (95% CI: 59,7 – 83,6).

Slika 2. Grafikon raspona pouzdanosti za stope CR/CRh* tijekom prva 2 ciklusa u ispitivanju MT103-211 (Primarni skup podataka za analizu)



n = broj bolesnika koji su postigli CR ili CRh* u prva 2 ciklusa liječenja u specificiranoj podskupini.
N = ukupni broj bolesnika u specificiranoj podskupini.

Ograničeni su podaci u bolesnika s kasnim prvim recidivom ALL-a prekursora limfocita B, definiranim kao recidiv koji se pojavio više od 12 mjeseci nakon prve remisije ili više od 12 mjeseci nakon HSCT-a u prvoj remisiji. U kliničkim ispitivanjima faze II, 88,9% (8/9) bolesnika s kasnim prvim recidivom, kako je definirano u pojedinim ispitivanjima, postiglo je CR/CRh* unutar prva 2 ciklusa liječenja, s 62,5% (6/9) bolesnika koji su postigli MRB odgovor, i 37,5% (3/9) bolesnika u kojih je provedena alogena HSCT nakon liječenja lijekom BLINCYTO. Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) bio je 17,7 mjeseci (95% CI 3,1 – nije procjenjivo).

U randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III (TOWER), 70% (7/10) bolesnika nakon transplantacije liječenih u kasnom prvom recidivu lijekom BLINCYTO u usporedbi s 20% (1/5) liječenih SOC kemoterapijom postiglo je CR/CRh* unutar prva 2 ciklusa liječenja. Pedeset posto (5/10) u usporedbi s 0% (0/5) postiglo je MRB odgovor i u 20% (2/10) u usporedbi s 40% (2/5) proveden je alogeni HSCT nakon liječenja. Medijan ukupnog preživljenja bio je 15,6 mjeseci (95% CI 5,5 – nije procjenjivo) za BLINCYTO skupinu i 5,3 mjeseci (95% CI: 1,1 – nije procjenjivo) za skupinu liječenu SOC kemoterapijom.

Recidivirajući ili refraktorni Philadelphia kromosom pozitivni ALL prekursora B limfocita u odraslih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO procijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze II s jednom skupinom (ALCANTARA). Podobni bolesnici bili su u dobi od ≥ 18 godina, s Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita: recidivirajućim ili refraktornim na najmanje 1 inhibitor tirozin kinaze (engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI) druge generacije ili kasnije; ILI netolerantni na TKI druge generacije, i netolerantni ili refraktorni na imatinibmesilat.

BLINCYTO je primjenjivan kao kontinuirana intravenska infuzija. U prvom ciklusu, početna doza je bila 9 µg/dan za 1. tjedan, zatim 28 µg/dan za preostala 3 tjedna. Doza od 28 µg/dan primijenjena je u drugom ciklusu i svim sljedećim ciklusima, počevši od 1. dana svakog ciklusa. Prilagodba doze bila je moguća u slučaju nuspojava. Liječena populacija uključivala je 45 bolesnika koji su primili najmanje jednu infuziju lijeka BLINCYTO; srednja vrijednost broja ciklusa liječenja po bolesniku bila je 2,2 (vidjeti tablicu 10 za demografske i početne karakteristike bolesnika).

Tablica 10. Demografske i početne karakteristike u ispitivanju faze II (ALCANTARA)

Karakteristike	BLINCYTO (N = 45)
Dob	
Medijan, godine (min, maks)	55 (23; 78)
Srednja vrijednost, godine (SD)	52,8 (15)
≥ 65 godina i < 75 godina, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 godina, n (%)	2 (4,4)
Muškarci, n (%)	24 (53,3)
Rasa, n (%)	
Azijati	1 (2,2)
Crnci (ili Afroamerikanci)	3 (6,7)
Drugo	2 (4,4)
Bijelci	39 (86,7)
Povijest bolesti, n (%)	
Ranije liječenje TKI-om[a]	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Prethodna spasonosna terapija	31 (61,9)
Prethodni aloHSCT[b]	20 (44,4)
Blasti u koštanoj sržI[c], n (%)	
≥ 50% do < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

[a] Broj bolesnika koji su neuspješno liječeni ponatinibom = 23 (51,1%)
[b] aloHSCT = alogena transplantacija hematopoetskih matičnih stanica
[c] Centralno procijenjeno

Primarna mjera ishoda bila je stopa CR/CRh* unutar 2 ciklusa liječenja lijekom BLINCYTO. Šesnaest od 45 (35,6%) bolesnika postiglo je CR/CRh* unutar prva 2 ciklusa liječenja. Od 16 bolesnika s CR/CRh* u prva 2 ciklusa, 12 od 14 (85,7%) bolesnika s CR i 2 od 2 (100%) bolesnika s CRh* postigla su i potpuni MRB odgovor (vidjeti tablicu 11).

Dva su bolesnika postigla CR tijekom sljedećih ciklusa, što rezultira kumulativnom stopom CR-a od 35,6% (16/45; 95% CI: 21,9 – 51,2). U pet od 16 (31,3%) bolesnika primijenjeno je alogeno HSCT liječenje tijekom CR-a/CRh*-a induciranog lijekom BLINCYTO.

Tablica 11. Rezultati djelotvornosti u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom pozitivnim ALL-om prekursora B limfocita (ALCANTARA)

	N = 45
Potpuna remisija (CR)[a]/Potpuna remisija uz djelomičan hematološki oporavak (CRh*)[b], n (%) [95% CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi[c] (bez CRh*), n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Hipoplastična ili aplastična koštana srž bez blasta (bez CRi)[d], n (%) [95% CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Djelomična remisija[e], n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Potpuni MRB odgovor[f], n (%) [95% CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]

	N = 45
Medijan preživljenja bez recidiva[g] za CR/CRh* [95% CI]	6,7 mjeseci [4,4 do NP[h]]
Medijan ukupnog preživljenja [95% CI]	7,1 mjeseci [5,6 do NP[h]]

[a] CR (potpuna remisija; engl. *complete remission*) je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz potpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 100 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila [ABN] > 1000/mikrolitar).
[b] CRh* (potpuna remisija uz djelomičan hematološki oporavak; engl. *complete remission with partial haematologic recovery*) je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz djelomični oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 50 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila [ABN] > 500/mikrolitar).
[c] CRi (potpuna remisija uz nepotpun hematološki oporavak; engl. *complete remission with incomplete haematologic recovery*) je definiran kao ≤ 5% blasta u koštanoj srži, bez dokaza bolesti, uz nepotpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 100 000/mikrolitar ili apsolutni broj neutrofila [ABN] > 1000/mikrolitar).
[d] Hipoplastična ili aplastična koštana srž bez blasta je definirana kao blasti u koštanoj srži ≤ 5%, bez dokaza bolesti, nedovoljan oporavak broja stanica u perifernoj krvi: trombociti ≤ 50 000/mikrolitar i/ili apsolutni broj neutrofila ≤ 500/mikrolitar.
[e] Djelomična remisija je definirana kao blasti u koštanoj srži 6% do 25% uz najmanje 50% redukcije od početne vrijednosti.
[f] Potpuni MRB odgovor definiran je kao izostanak detektabilnog MRBa potvrđeno u testu s minimalnom osjetljivošću od 10^{-4}.
[g] Recidiv je definiran kao hematološki recidiv (blasti u koštanoj srži veći od 5% nakon CR-a) ili ekstramedularni recidiv.
[h] NP = nije procjenjivo.

Bolesnici s višim tumorskim opterećenjem, izmjerenim kao postotak stanica blasta u koštanoj srži na početku liječenja (≥ 50%), i dalje su imali klinički značajan odgovor uz stopu CR/CRh* od 26,5% (95% CI 12,9 – 44,4). Bolesnici s niskim tumorskim opterećenjem (< 50%) najbolje su odgovorili na liječenje lijekom BLINCYTO uz stopu CR/CRh* od 63,6% (95% CI 30,8 – 89,1). Za bolesnike s visokim brojem bijelih krvnih stanica u perifernoj krvi (≥ $3{,}0 \times 10^9$/l), stopa odgovora bila je 27,3% (95% CI 10,7 – 50,2), dok je postotak odgovora za one s nižim brojem bijelih krvnih stanica (< $3{,}0 \times 10^9$/l) bio 43,5% (95% CI 23,2 - 65,5).

Učinci liječenja u procjenjivim podskupinama (npr. status mutacije, broj prethodnih inhibitora tirozin kinaze, prethodni status HSCT-a i recidiv bez prethodnog HSCT-a) općenito su bili u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji. Bolesnici s mutacijom T315I, drugim mutacijama ili dodatnim citogenetskim abnormalnostima imali su sličnu stopu odgovora u usporedbi s onima koji nisu imali te mutacije ili abnormalnosti.

ALL prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om

Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO u odraslih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om procijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze II s jednom skupinom (BLAST). Podobni bolesnici, u dobi od ≥ 18 godina bez prethodnog HSCT-a, primili su najmanje 3 bloka standardne indukcijske terapije ALL-a, bili su u potpunoj hematološkoj remisiji (definirano kao < 5% blasta u koštanoj srži, apsolutni broj neutrofila ≥ 1000/mikrolitar, trombociti ≥ 50 000/mikrolitar i razina hemoglobina ≥ 9 g/dl) i nisu imali molekularni odgovor ili su imali molekularni recidiv (definirano kao MRB ≥ 10^{-3}), vidjeti tablicu 12. MRB status prilikom probira određen je iz aspiracija koštane srži protočnom citometrijom ili lančanom reakcijom polimeraze (PCR) uz minimalnu osjetljivost od 10^{-4} na temelju procjene lokalnih laboratorija. Središnji laboratorij naknadno je potvrdio razine MRB-a prema PCR-u. Konačno tumačenje rezultata MRB bilo je u skladu sa smjernicama konzorcija EuroMRD.

Tablica 12. Demografske i početne karakteristike u ispitivanju MRB (BLAST)

Karakteristike	BLINCYTO (N = 116)
Dob	
Medijan, godine (min, maks)	45 (18; 76)
Srednja vrijednost, godine (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 godina, n (%)	15 (12,9)
Muškarci, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Azijati	1 (0,9)
Drugo (miješano)	1 (0,9)
Bijelci	102 (87,9)
Nepoznato	12 (10,3)
Povijest recidiva, n (%)	
Bolesnici u 1. CR	75 (64,7)
Bolesnici u 2. CR	39 (33,6)
Bolesnici u 3. CR	2 (1,7)
Početna razina MRB-a*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ i < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ i < 10^{-1}	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ i < 10^{-2}	52 (44,8)
< 10^{-3}	3 (2,6)
Ispod donje granice kvantifikacije	5 (4,3)
Nepoznato	2 (1,7)

* Centralno procijenjeno u testu uz minimalnu osjetljivost od 10^{-4}

BLINCYTO je primjenjivan kao kontinuirana intravenska infuzija. Bolesnici su primali lijek BLINCYTO u stalnoj dozi od 15 µg/m^2/dan (ekvivalentno preporučenoj dozi od 28 µg/dan) za sve cikluse liječenja. Bolesnici su primili do 4 ciklusa liječenja. Prilagodba doze bila je moguća u slučaju nuspojava. Liječena populacija uključivala je 116 bolesnika koji su primili najmanje jednu infuziju lijeka BLINCYTO; srednja vrijednost dovršenih ciklusa po bolesniku bila je 1,8 (raspon: 1 do 4).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli potpuni MRB odgovor unutar jednog ciklusa liječenja lijekom BLINCYTO. Osamdeset i osam od 113 (77,9%) procjenjivih bolesnika postigli su potpuni MRB odgovor nakon jednog ciklusa liječenja; vidjeti tablicu 13. Dva su ispitanika postigla potpuni MRB odgovor s 1 dodatnim ciklusom lijeka BLINCYTO. Stope MRB odgovora po dobi i razini MRB-a u početnim podskupinama bile su u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji. Preživljenje bez recidiva u bolesnika s Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita nakon 18 mjeseci, cenzurirano kod HSCT-a ili kemoterapije nakon lijeka BLINCYTO, bilo je 54% (33%, 70%). Preživljenje bez recidiva nakon 18 mjeseci bez cenzure kod HSCT-a ili kemoterapije nakon lijeka BLINCYTO, bilo je 53% (44%, 62%).

Tablica 13. Rezultati djelotvornosti u bolesnika u dobi od ≥ 18 godina s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnom MRB-om (BLAST)

Potpuni MRB odgovor[a], n/N (%), [95% CI]	88/113[b] (77,9) [69,1 – 85,1]
≥ 65 godina	12/15 (80,0) [51,9 – 95,7]
Bolesnici u 1. CR	60/73 (82,2) [71,5 – 90,2]
Bolesnici u 2. CR	27/38 (71,1) [54,1 – 84,6]
Bolesnici u 3. CR	1/2 (50,0) [1,3 – 98,7]
Trajanje potpunog MRB odgovora [95% CI]	17,3 mjeseca [12,6 – 23,3]

[a] Potpuni MRB odgovor definiran je kao izostanak detektabilnog MRB-a potvrđeno u testu s minimalnom osjetljivošću od 10^{-4}.
[b] Stotinu trinaest bolesnika (97,4%, 113/116) uključeno je u potpuni skup podataka za analizu primarne mjere ishoda.

ALL prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja

Djelotvornost lijeka BLINCYTO u fazi konsolidacijskog liječenja ALL-a prekursora B limfocita u odraslih i pedijatrijskih bolesnika procijenjena je u ispitivanju E1910 i 20120215. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja E1910 opisani su u nastavku, a ispitivanja koja obuhvaćaju pedijatrijske bolesnike i mlade odrasle osobe opisana su u dijelu o pedijatrijskoj populaciji.

U ispitivanju E1910 (20129152) sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO procijenjeni su u randomiziranom, kontroliranom ispitivanju faze III u odraslih bolesnika s novo dijagnosticiranim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita. Podobni bolesnici primili su indukcijsku kemoterapiju. Nakon indukcije bolesnici u potpunoj hematološkoj remisiji (CR) ili u potpunoj remisiji uz nepotpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (CRi) nastavili su sa sudjelovanjem u ispitivanju i primili su intenziviranu kemoterapiju. Nakon intenzivirane terapije 286 bolesnika bilo je randomizirano ili im je dodijeljeno primanje lijeka BLINCYTO naizmjence s konsolidacijskom kemoterapijom (n = 152) ili samo konsolidacijska kemoterapija kao standard liječenja (SOC) (n = 134). Režimi kemoterapije koji su se primjenjivali u ispitivanju E1910 temeljili su se na protokolu UKALL12/ECOG2993. Svaka je skupina primila terapiju održavanja, a liječenje je ukupno trajalo 2,5 godine nakon početka intenzivirane terapije. Randomizacija je stratificirana prema MRB statusu (negativan MRB status definiran je kao $< 1 \times 10^{-4}$), dobi (< 55 godina naspram ≥ 55 godina), CD20 statusu, primjeni rituksimaba i namjeri primanja alogene transplantacije matičnih stanica (SCT).

Liječenje u sklopu ispitivanja u skupini koja je primala BLINCYTO sastojalo se od 4 ciklusa blinatumomaba i 4 ciklusa kemoterapije koji su se primjenjivali u slijedu. Obuhvaćalo je 2 ciklusa lijeka BLINCYTO (jedan se ciklus sastojao od doze lijeka BLINCYTO od 28 µg/dan primijenjenog kao kontinuirane intravenske infuzije tijekom 28 dana, uz period bez liječenja u trajanju od 14 dana između ciklusa), nakon čega su slijedila 3 ciklusa konsolidacijske kemoterapije, zatim treći ciklus lijeka BLINCYTO nakon čega je slijedio dodatni ciklus konsolidacijske kemoterapije i zatim četvrti ciklus lijeka BLINCYTO. U *post-hoc* analizi u ispitanika koji nisu primili HSCT, brojčano veće ukupno preživljenje opaženo je u bolesnika koji su primili 4 ciklusa naspram 1 – 2 ciklusa lijeka BLINCYTO u konsolidaciji prve linije. Bolesnici su primili prosječno 3,04 ciklusa lijeka BLINCYTO. Ako je bolesnik nastavio na alogeni SCT, izričita preporuka bila je da bolesnici randomizirani za primanje blinatumomaba prime oba ciklusa terapije blinatumomabom prije nastavka s alogenim SCT-om. Skupina u kojoj se primjenjivalo standardno liječenje obuhvaćala je 4 ciklusa konsolidacijske kemoterapije. Bolesnici u svakoj skupini primili su isti broj ciklusa i doza konsolidacijske kemoterapije. Bolesnici koji su randomizirani u skupinu za primanje standardnog liječenja mogli su izravno prijeći na alogeni SCT ili na konsolidacijsku kemoterapiju.

Osnovni demografski podaci i karakteristike između liječenih skupina bili su slični. Demografski podaci i informacije o karakteristikama dani su u tablici 14.

Tablica 14. Demografski podaci i karakteristike (E1910)

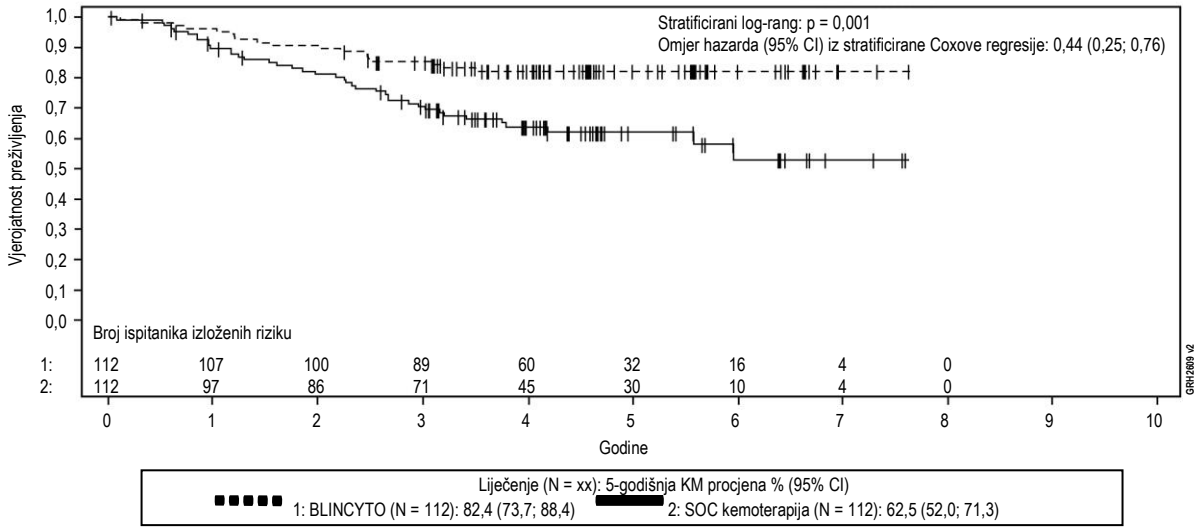
Karakteristike	Skupina BLINCYTO (N = 152)		Skupina SOC[a] (N = 134)	
	MRB pozitivan (N = 40)	MRB negativan (N = 112)	MRB pozitivan (N = 22)	MRB negativan (N = 112)
Dob				
Srednja vrijednost, godine (min, maks)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
Muškarci, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Rasa, n (%)				
Američki Indijanci ili domoroci Aljaske	2 (1,3)		1 (0,7)	
Azijati	4 (2,6)		2 (1,5)	
Crnci (ili Afroamerikanci)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanoamerikanci (ili latino)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Havajski domoroci ili domoroci drugih pacifičkih otoka	1 (0,7)		0 (0,0)	
Bijelci	117 (77,0)		110 (82,1)	
Primljen alogeni SCT[b], n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Srednji broj ciklusa lijeka BLINCYTO u bolesnika koji su primili alogeni SCT[b], n (ciklusi)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Srednji broj ciklusa lijeka BLINCYTO u bolesnika koji nisu primili alogeni SCT[b], n (ciklusi)	21 (2,90)	89 (3,30)		

[a] SOC = standardno liječenje.
[b] alogeni SCT = alogena transplantacija matičnih stanica.

Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje (OS) u bolesnika koji su bili MRB negativni. Sekundarna mjera ishoda obuhvaćala je preživljenje bez recidiva u bolesnika koji su bili MRB negativni, OS i preživljenje bez recidiva u u bolesnika koji su bili MRB pozitivni.

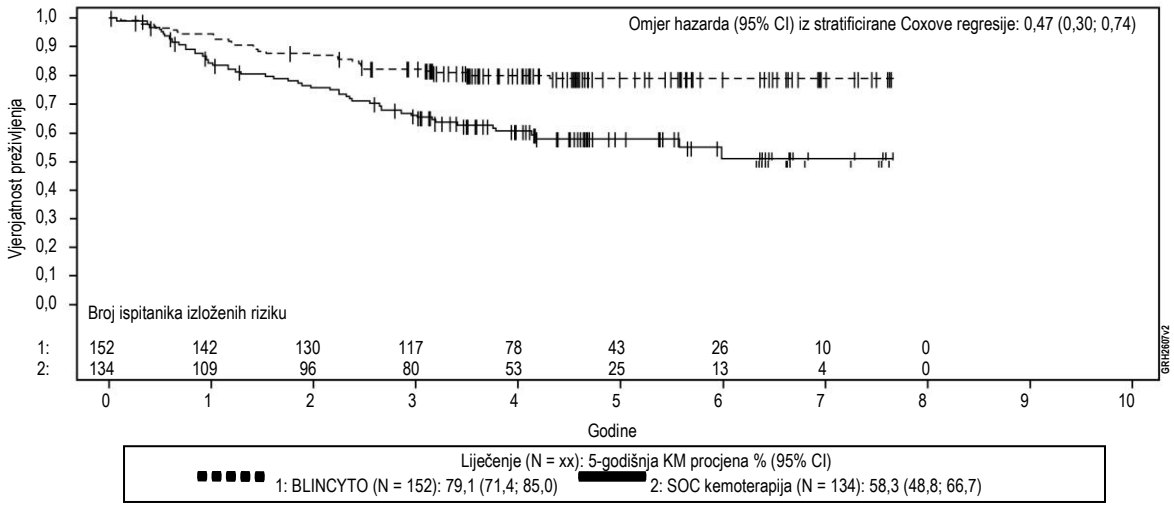
Ispitivanje je dokazalo poboljšanje ukupnog preživljenja i preživljenja bez recidiva. U tablici 15 navedeni su stratificirani omjeri hazarda i Kaplan-Meierove procjene za OS i preživljenje bez recidiva u bolesnika koji su bili MRB negativni, MRB pozitivni i u svih bolesnika zajedno bez obzira na MRB status. Kaplan-Meierova krivulja za OS u bolesnika koji su bili MRB negativni prikazana je na slici 3. Kaplan-Meierova krivulja za OS u svih bolesnika zajedno bez obzira na MRB status prikazana je na slici 4.

Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje u bolesnika koji su bili MRB negativni pri randomizaciji (prije početka konsolidacije) (E1910)



SOC = standard liječenja, KM = Kaplan-Meierova krivulja, CI = interval pouzdanosti, N = broj bolesnika u skupu za analizu, cenzuriranje označeno vertikalnom linijom.

Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje za kombinaciju bolesnika koji su bili MRB pozitivni i MRB negativni pri randomizaciji (prije početka konsolidacije) (E1910)



SOC = standard liječenja, KM = Kaplan-Meierova krivulja, CI = interval pouzdanosti, N = broj bolesnika u skupu za analizu, cenzuriranje označeno vertikalnom linijom.

Tablica 15. Ukupno preživljenje i preživljenje bez recidiva u MRB negativnih i MRB pozitivnih bolesnika (E1910)

	Skupina BLINCYTO	Skupina SOC
MRB negativni		
Broj bolesnika	112	112
Medijan praćenja (godine)[a, b]	4,5	4,5
Ukupno preživljenje		
5-godišnja Kaplan-Meierova procjena (%) [95% CI]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Omjer hazarda [95% CI][c]	0,44 [0,25; 0,76]	
p-vrijednost	0,003	
Preživljenje bez recidiva		
5-godišnja Kaplan-Meierova procjena (%) [95% CI]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Omjer hazarda [95% CI][d]	0,53 [0,32; 0,88]	
MRB pozitivni		
Broj bolesnika	40	22
Medijan praćenja (godine)[e, b]	4,6	5,0
Ukupno preživljenje		
5-godišnja Kaplan-Meierova procjena (%) [95% CI]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Omjer hazarda [95% CI][f]	0,40 [0,14; 1,12]	
Preživljenje bez recidiva		
5-godišnja Kaplan-Meierova procjena (%) [95% CI]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Omjer hazarda [95% CI][g]	0,37 [0,13; 1,03]	
Zajedno MRB negativni i MRB pozitivni		
Broj bolesnika	152	134
Medijan praćenja (godine)[a, b, e]	4,5	4,5
Ukupno preživljenje		
5-godišnja Kaplan-Meierova procjena (%) [95% CI]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Omjer hazarda [95% CI][f]	0,47 [0,30; 0,74]	
Preživljenje bez recidiva		
5-godišnja Kaplan-Meierova procjena (%) [95% CI]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Omjer hazarda [95% CI][g]	0,53 [0,35; 0,81]	

Potpun skup podataka za analizu uključuje sve randomizirane bolesnike ili bolesnike kojima je dodijeljeno liječenje koji su procijenjeni kao MRB negativni ili MRB pozitivni u središnjem laboratoriju nakon indukcije i intenzivirane kemoterapije. CI = interval pouzdanosti. Preživljenje bez recidiva izračunava se od vremena randomizacije ili registracije do recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Ukupno preživljenje (OS) izračunava se od vremena randomizacije ili registracije do smrti zbog bilo kojeg uzroka.
MRB pozitivno definira se kao MRB vrijednost $\geq 1 \times 10^{-4}$, a MRB negativno definira se kao MRB vrijednost $< 1 \times 10^{-4}$.
[a] Godine se izračunavaju kao dani od datuma randomizacije do datuma događaja/cenzuriranja, podijeljeno s 365,25.
[b] Vrijeme do cenzuriranja mjeri vrijeme praćenja izračunato preokretanjem pokazatelja statusa za cenzuriranje i događaje.

[c] Procjene omjera hazarda dobivene su iz stratificiranog modela Coxove regresije. Omjer hazarda < 1,0 ukazuje na nižu prosječnu stopu smrti i duže preživljenje za bolesnike u skupini koja je primala lijek BLINCYTO u odnosu na bolesnike u skupini koja je primala standardno liječenje.
[d] Procjene omjera hazarda dobivene su iz stratificiranog modela Coxove regresije. Omjer hazarda < 1,0 ukazuje na nižu prosječnu stopu događaja i duže preživljenje bez recidiva za bolesnike u skupini koja je primala lijek BLINCYTO u odnosu na bolesnike u skupini koja je primala standardno liječenje.
[e] Godine se izračunavaju kao dani od datuma randomizacije ili registracije do datuma događaja/cenzuriranja, podijeljeno s 365,25.
[f] Procjene omjera hazarda dobivene su iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1,0 ukazuje na nižu prosječnu stopu smrti i duže preživljenje za bolesnike u skupini koja je primala lijek BLINCYTO u odnosu na bolesnike u skupini koja je primala standardno liječenje.
[G] Procjene omjera hazarda dobivene su iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1,0 ukazuje na nižu prosječnu stopu događaja i duže preživljenje bez recidiva za bolesnike u skupini koja je primala lijek BLINCYTO u odnosu na bolesnike u skupini koja je primala standardno liječenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka BLINCYTO ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Philadelphia kromosom negativnim ALL-om prekursora B limfocita u dva otvorena ispitivanja: ispitivanje faze I/II s jednom skupinom (MT103-205) i randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III (20120215).

Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO u odnosu na standardno konsolidacijsko liječenje (engl. *standard of care*, SOC) kemoterapijom procijenjene su u randomiziranom, kontroliranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju (20120215). Podobni bolesnici bili su u dobi između 28 dana i 18 godina, s visokorizičnim prvim recidivom Philadelphia kromosom negativnog ALL-a prekursora B limfocita i imali su < 25% blasta u koštanoj srži. Visokorizični bolesnici definirani su prema IntReALL kriterijima. Bolesnici s klinički značajnim bolestima SŽS-a koje zahtijevaju liječenje (npr. nestabilna epilepsija) ili znakovima trenutne zahvaćenosti SŽS-a ALL-om isključeni su iz ispitivanja. Bolesnici su uključeni i randomizirani nakon indukcijskog liječenja i 2 bloka konsolidacijskog liječenja kemoterapijom.

Bolesnici su randomizirani 1:1 za primanje lijeka BLINCYTO ili trećeg bloka SOC konsolidacijskog liječenja kemoterapijom (visokorizična konsolidacija 3, HC3). Bolesnici u skupini koja je primala lijek BLINCYTO primili su jedan ciklus lijeka BLINCYTO kao kontinuiranu intravensku infuziju u dozi od 15 µg/m^2/dan tijekom 4 tjedna (maksimalna dnevna doza nije smjela biti veća od 28 µg/dan). Prilagodba doze bila je moguća u slučaju nuspojava. Randomizacija je stratificirana prema dobi (< 1 godina, 1 do 9 godina i > 9 godina), statusu koštane srži utvrđenom na kraju drugog bloka konsolidacijskog liječenja kemoterapijom i MRB statusu utvrđenom na kraju indukcijskog liječenja (blasti < 5% s razinom MRB-a < 10^{-3}, blasti < 5% s razinom MRB-a ≥ 10^{-3} i blasti ≥ 5% i < 25%). Demografske i početne karakteristike bile su ujednačene između dviju skupina (vidjeti tablicu 16). Nijedan ispitanik nije imao prethodni HSCT.

Tablica 16. Demografske i početne karakteristike u ispitivanju 20120215

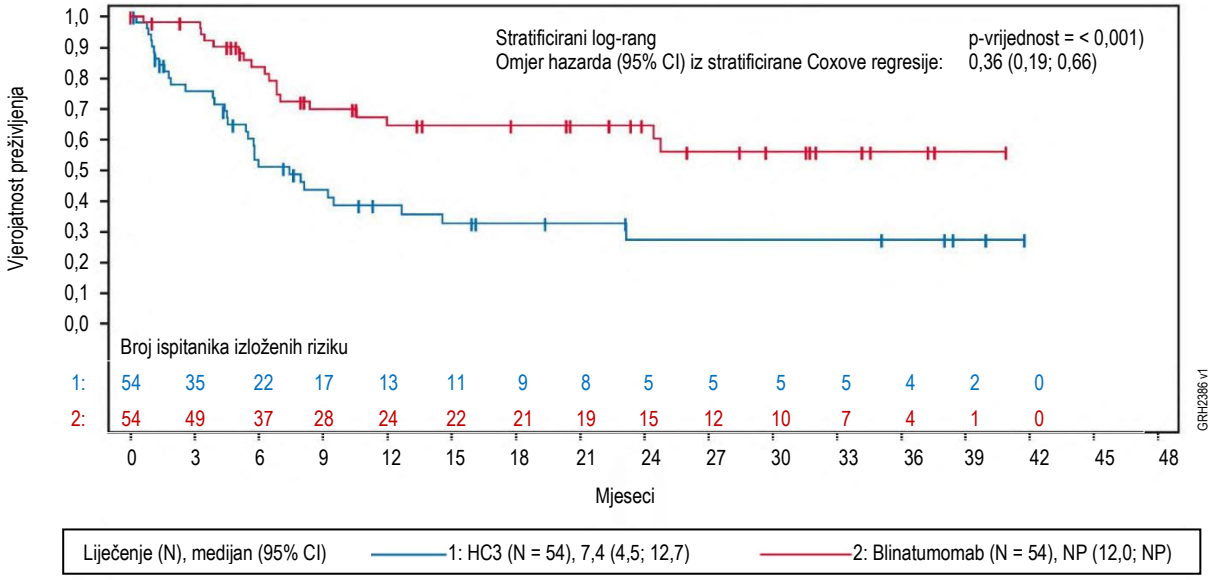
Karakteristike	BLINCYTO (N = 54)	SOC kemoterapija (N = 54)
Dob, n (%)		
< 1 godina	0 (0,0)	0 (0,0)
1 do 9 godina	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 do 18 godina	15 (27,8)	16 (29,6)
Muškarci, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)

Karakteristike	BLINCYTO (N = 54)	SOC kemoterapija (N = 54)
Rasa, n (%)		
Američki Indijanci ili domoroci Aljaske	0 (0,0)	0 (0,0)
Azijati	1 (1,9)	3 (5,6)
Crnci (ili Afroamerikanci)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havajski domoroci ili domoroci drugih pacifičkih otoka	0 (0,0)	0 (0,0)
Drugo	3 (5,6)	5 (9,3)
Bijelci	50 (92,6)	43 (79,6)
Pojava i vrsta bilo koje genetske abnormalnosti, n (%)		
Ne	34 (63,0)	29 (53,7)
Da	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidija	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploidija	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/s preustrojem MLL-a	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13,3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Drugo	9 (16,7)	10 (18,5)
Ekstramedularna bolest u recidivu, n (%)		
Ne	44 (81,5)	40 (74,1)
Da	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfologija, n (%)		
Blasti < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasti ≥ 5% i < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasti ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Nije procjenjivo	0 (0,0)	1 (1,9)
Vrijednost MRB prema PCR-u, n (%)		
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	13 (24,1)
$< 10^{-4}$	20 (37,0)	22 (40,7)
Vrijeme od prve dijagnoze do recidiva (mjesec), n (%)		
< 18 mjeseci	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mjeseci i ≤ 30 mjeseci	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mjeseci	3 (5,6)	4 (7,4)

N = broj bolesnika u skupu za analizu; n = broj bolesnika s opaženim podacima; MRB = minimalna rezidualna bolest; PCR = lančana reakcija polimerazom.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS). Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje EFS-a za bolesnike liječene lijekom BLINCYTO u usporedbi sa SOC konsolidacijskim liječenjem kemoterapijom. Učinci liječenja u podskupinama (npr. dob, tumorsko opterećenje/MRB status, vrijeme od prve dijagnoze do recidiva) općenito su bili u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji. Vidjeti sliku 5 i tablicu 17 za rezultate primarne analize djelotvornosti iz ispitivanja 20120215.

Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez događaja



CI = interval pouzdanosti, HC3 = visokorizična konsolidacija 3, N = broj bolesnika u skupu podataka za analizu, NP = nije procjenjivo.

Tablica 17. Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s visokorizičnim prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	**SOC kemoterapija (N = 54)**
Preživljenje bez događaja[a]		
Događaji (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Medijan, mjeseci [95% CI]	NP[b] [12,0; NP[b]]	7,4 [4,5; 12,7]
Omjer hazarda [95% CI][c]	0,36 [0,19; 0,66]	
p-vrijednost[d]	< 0,001	
Ukupno preživljenje		
Broj smrti (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-mjesečna procjena (%) [95% CI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Omjer hazarda [95% CI][c,d]	0,43 [0,18; 1,01]	
p-vrijednost[e,f]	0,047	
MRB odgovor[g]		
Broj MRB odgovora, n1/n2[h] (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-vrijednost[f,i]	< 0,001	

Napomena: Rezultati djelotvornosti iz primarne analize (podaci prikupljeni do 17. srpnja 2019.).
[a] Vrijeme preživljenja bez događaja računa se od trenutka randomizacije do datuma recidiva ili tumorskog opterećenja od ≥ 5% i < 25% blasta nakon postizanja potpune remisije (CR), neuspješnog postizanja CR na kraju liječenja, sekundarne maligne bolesti ili smrti iz bilo kojeg razloga, što god nastupi ranije.
[b] NP = nije procjenjivo.
[c] Temeljeno na stratificiranom Coxovom modelu.
[d] Ažurirani omjer hazarda za ukupno preživljenje (podaci prikupljeni do 14. rujna 2020.) iznosio je 0,33 (95% CI: 0,15 do 0,72).
[e] p-vrijednost dobivena je stratificiranim log-rang testom.
[f] Mjera ishoda nije formalno ispitana. p-vrijednost nije prilagođena za multiplicitet.
[g] MRB (minimalna rezidualna bolest; engl. *Minimum Residual Disease*) odgovor je definiran kao MRB prema PCR-u $< 1 \times 10^{-4}$.
[h] n1: broj bolesnika koji su postigli MRB odgovor nakon što su imali početni MRB $\geq 10^{-4}$ ili $< 10^{-4}$; n2: broj procijenjenih bolesnika.
[i] p-vrijednost dobivena je Cochran Mantel Haenszel testom.

Medijan ukupnog trajanja praćenja EFS-a bio je 51,9 mjeseci (95% CI: 47,2; 62,1). U bolesnika koji su primili standardno konsolidacijsko liječenje kemoterapijom (HC3), petogodišnja procjena EFS-a po Kaplan-Meieru bila je 27,6% (95% CI: 16,2; 40,3) u usporedbi sa 57,8% (95% CI: 42,5; 70,4) u bolesnika koji su primali lijek BLINCYTO, a omjer hazarda (95% CI) bio je 0,35 (0,20; 0,61).

Medijan trajanja praćenja OS-a bio je 55,2 mjeseca u ukupnoj populaciji te je bio sličan u obje liječene skupine. Petogodišnja procjena ukupnog preživljenja po Kaplan-Meieru bila je 41,4% (95% CI: 26,3 do 55,9) u skupini liječenoj kemoterapijom (HC3) i 78,4% (95% CI: 64,2 do 87,4) u skupini liječenoj lijekom BLINCYTO, a omjer hazarda (95% CI) bio je 0,33 (0,16; 0,66). Medijan vremena do transplantacije bio je 1,7 mjeseci (raspon: 1 do 4 mjeseca) u skupini koja je primala HC3 i 1,9 mjeseci (raspon: 1 do 3 mjeseca) u skupini koja je primala lijek BLINCYTO.

U skupini koja je primala lijek BLINCYTO prijavljena je brojčano veća incidencija naknadnog alloHSCT-a u usporedbi sa skupinom koja je primala HC3; 82,5% ispitanika (47 od 57) u skupini koja je primala HC3 i 94,4% ispitanika (51 od 54) u skupini koja je primala BLINCYTO. U skupini koja je primala HC3 39 od 57 ispitanika (68,4%) podvrgnuto je transplantaciji dok su bili u potpunoj remisiji, dok je u skupini koja je primala BLINCYTO 51 od 54 ispitanika (94,4%) podvrgnuto transplantaciji u potpunoj remisiji.

Sto dana nakon transplantacije, stope smrtnosti dostigle su 3,9% (95% CI: 1,0 do 14,8) u skupini koja je primala BLINCYTO i 5,1% (95% CI: 1,3 do 19,0) u skupini liječenoj kemoterapijom (HC3). Medijan vremena do smrti po Kaplan-Meieru bio je 1558,0 dana u skupini koja je primala HC3 (95% CI: 431,0 dan do NP), a nije dosegnut u skupini koja je primala blinatumomab (95% CI: NP; NP).

Sigurnost i djelotvornost lijeka BLINCYTO također su procijenjene u otvorenom, multicentričnom, ispitivanju s jednom skupinom u 93 pedijatrijska bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora limfocita B (drugi ili kasniji recidiv u koštanoj srži, u bilo kojem recidivu koštane srži nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) ili refraktoran na druga liječenja, i s > 25% blasta u koštanoj srži) (MT103-205). Ovo je bilo ispitivanje u dva dijela, s dijelom za određivanje doze kako bi se utvrdio prikladan režim doziranja, nakon kojega je slijedio dio koji je bio ispitivanje s jednom skupinom a utvrđivao je djelotvornost uz primjenu ovog režima.

BLINCYTO je primjenjivan kao kontinuirana intravenska infuzija. U dijelu ispitivanja za određivanje doze, procijenjene su doze do 30 µg/m^2/dan. Određeno je da preporučena doza za dijelove ispitivanja vezane uz farmakokinetičku (PK) ekspanziju i djelotvornost bude 5 µg/m^2/dan na dane 1 - 7 i 15 µg/m^2/dan na dane 8 - 28 za 1. ciklus i 15 µg/m^2/dan na dane 1 - 28 za sljedeće cikluse. Prilagodba doze bila je moguća u slučaju nuspojava. Bolesnici koji su odgovorili na BLINCYTO, ali u kojih je kasnije došlo do recidiva, imali su mogućnost ponovnog liječenja lijekom BLINCYTO.

Liječena populacija (u dijelovima vezanim uz određivanje doze, proširenje saznanja o PK parametrima i djelotvornost) uključivala je 70 bolesnika koji su primili najmanje 1 infuziju lijeka BLINCYTO u preporučenoj dozi; srednja vrijednost broja ciklusa liječenja bila je 1,5. Među liječenim bolesnicima, medijan dobi bio je 8 godina (raspon: 7 mjeseci do 17 godina), u 40 od 70 (57,1%) provedena je alogena HSCT prije nego su primili BLINCYTO, a 39 od 70 (55,7%) imalo je refraktornu bolest. Većina bolesnika imala je na početku liječenja veliko tumorsko opterećenje (≥ 50% leukemičnih blasta u koštanoj srži) s medijanom od 75,5% blasta u koštanoj srži.

Dvadeset od 70 (28,6%) bolesnika postigli su CR/CRh* unutar prva 2 ciklusa liječenja uz 17 od 20 (85%) unutar prvog ciklusa liječenja. Četiri bolesnika postigla su koštanu srž M1, ali nisu ispunjavali kriterije za oporavak broja stanica u perifernoj krvi za CR ili CRh*. Od 20 bolesnika koji su postigli CR/CRh* 11 (55%) je primilo alogenu HSCT. CR/CRh* za bolesnike mlađe od 2 godine bila je 40,0% (4/10), za bolesnike u dobi od 2 do 6 godina bila 30,0% (6/20), a za bolesnike u dobi od 7 do 17 godina bila je 25,0% (10/40). Tri bolesnika u dobi < 1 godine refraktorna na prethodno liječenje i bez prethodnog aloHSCT-a primila su jedan ciklus lijeka BLINCYTO u dozi od 5-15 µg/m^2/dan. Nijedan od 3 ispitanika u dobi < 1 godine nije postigao CR/CRh*, 1 bolesnik imao je

progresivnu bolest (ukupno preživljenje 2,3 mjeseca), a 2 nisu odgovorila na lijek (ukupno preživljenje 1,1 i 8,7 mjeseci). Vrste nuspojava opaženih u dojenčadi bile su slične onima opaženim u ukupnoj pedijatrijskoj populaciji. Vidjeti tablicu 18 za rezultate djelotvornosti.

Tablica 18. Rezultati djelotvornosti u bolesnika < 18 godina s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita (MT103-205)

	N = 70
CR[a]/CRh*[b], n (%) [95% CI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh*, n (%) [95% CI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Potpuni MRB odgovor za CR/CRh*[c], n1/n2[d] (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2[d] (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh*, n1/n2[d] (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Medijan preživljenja bez recidiva[e] za CR/CRh* [95% CI]	6,8 mjeseci [2,2 do 12,0 mjeseci]
Medijan ukupnog preživljenja [95% CI]	7,5 mjeseci [4,0 to 11,8 mjeseci]
Smrtnost nakon 100 dana od aloHSCT-a[f]	
n/N (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

[a] CR je definiran kao koštana srž M1 (≤ 5% blasta u koštanoj srži), bez dokaza cirkulirajućih blasta ili ekstramedularne bolesti, uz potpuni oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 100 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila > 1000/mikrolitar) i bez recidiva unutar 28 dana.
[b] CRh* je definiran kao koštana srž M1 (≤ 5% blasta u koštanoj srži), bez dokaza cirkulirajućih blasta ili ekstramedularne bolesti, uz djelomični oporavak broja stanica u perifernoj krvi (trombociti > 50 000/mikrolitar i apsolutni broj neutrofila > 500/mikrolitar) i bez recidiva unutar 28 dana.
[c] Potpuni MRB odgovor. Ne otkriva se signal za leukemijske stanice po PCR-u ili protočnoj citometriji.
[d] n1: broj bolesnika koji su postigli MRB odgovor i odgovarajući status remisije; n2: broj bolesnika koji su postigli odgovarajući status remisije. Za jednog ispitanika s odgovorom CR/CRh* za kojeg nedostaju MRB podaci smatralo se kao da nema MRB odgovora.
[e] Recidiv je definiran kao hematološki recidiv (blasti u koštanoj srži veći od 25% nakon CR-a) ili ekstramedularni recidiv.
[f] Uključeni su samo bolesnici s HSCT u CR/CRh* remisiji (bez uporabe antileukemijskih lijekova prije HSCT).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika blinatumomaba se pokazala linearna u rasponu doza od 5 do 90 µg/m^2/dan (približno odgovara 9-162 µg/dan) u odraslih bolesnika. Nakon kontinuirane intravenske infuzije, koncentracija u serumu postigla je stanje dinamičke ravnoteže (engl. *steady state concentration*, C_{ss}) unutar jednog dana i ostala stabilna tijekom vremena. Povećanje srednjih vrijednosti C_{ss}-a bilo je približno proporcionalno dozi u testiranom rasponu doza. Pri kliničkim dozama od 9 µg/dan odnosno 28 µg/dan za liječenje recidivirajućeg ili refraktornog ALL-a, srednja vrijednost (SD) C_{ss}-a bila je 228 (356) pg/ml odnosno 616 (537) pg/ml. Farmakokinetika blinatumomaba u bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita s pozitivnom MRB slična je onoj u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om. Farmakokinetika blinatumomaba u fazi konsolidacijskog liječenja u odraslih s ALL-om prekursora B limfocita, uključujući bolesnike s novo dijagnosticiranim ALL-om i prvim recidivom ALL-a, bila je slična onoj u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om.

Distribucija

Procijenjena srednja vrijednost (SD) volumena distribucije bazirana na terminalnoj fazi (V_z) bila je 5,27 (4,37) l, uz kontinuiranu intravensku infuziju blinatumomaba.

Biotransformacija

Metabolički put blinatumomaba nije još ustanovljen. Kao i za druge proteinske lijekove, očekuje se da će se blinatumomab razgraditi u male peptide i aminokiseline kroz kataboličke puteve.

Eliminacija

Procijenjena srednja vrijednost (SD) sistemskog klirensa uz kontinuiranu intravensku infuziju u bolesnika u kojih se primjenjuje blinatumomab u kliničkim ispitivanjima bila je 3,10 (2,94) l/sat. Srednja vrijednost (SD) poluvijeka bila je 2,20 (1,34) sati. Zanemarive količine blinatumomaba izlučile su se u urinu pri testiranim kliničkim dozama.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici blinatumomaba na temelju dobi, spola, rase, etničke pripadnosti, statusa Philadelphia kromosoma ili blagog (ukupni bilirubin ≤ gornja granica normale [GGN] i AST > GGN ili ukupni bilirubin > 1 do 1,5 × GGN i bilo koji AST) ili umjerenog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3 × GGN i bilo koji AST). Površina tijela (od 0,4 do 2,9 m^2) utječe na farmakokinetiku blinatumomaba što podržava doziranje na temelju površine tijela u bolesnika tjelesne težine < 45 kg.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja blinatumomaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetičke analize pokazale su otprilike dvostruku razliku u srednjoj vrijednosti klirensa blinatumomaba između bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i normalnom funkcijom bubrega. Međutim, budući da je ustanovljena visoka varijabilnost između bolesnika (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] % do 98,4%), te su vrijednosti klirensa u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega bile unutar raspona vrijednosti opaženih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ne očekuje se značajan učinak funkcije bubrega na kliničke ishode. Učinak teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku blinatumomaba nije ispitan.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja primjene blinatumomaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Učinak oštećenja funkcije jetre na klirens blinatumomaba procijenjen je populacijskom farmakokinetičkom analizom u bolesnika s blagom i umjerenom jetrenom disfunkcijom u usporedbi s normalnom funkcijom jetre upotrebom kriterija koje je definirala radna skupina za disfunkciju organa Državnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*). Nisu opažene klinički značajne razlike u klirensu blinatumomaba između bolesnika s blagom i umjerenom jetrenom disfunkcijom i bolesnika s normalnom funkcijom. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku blinatumomaba nije ispitan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika blinatumomaba se pokazala linearna u rasponu doza od 5 do 30 µg/m^2/dan u pedijatrijskih bolesnika. Pri preporučenim dozama od 5 i 15 µg/m^2/dan za liječenje recidivirajućeg ili refraktornog ALL-a prekursora B limfocita, srednje vrijednosti (SD) koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) bile su 162 (179) i 533 (392) pg/ml. Procijenjena srednja vrijednost (SD) volumena distribucije (V_z) bila je 4,14 (3,32) l/m^2, klirensa 1,65 (1,62) l/h/m^2 i terminalnog poluvijeka ($t_{1/2,z}$) 2,14 (1,44) sata.

Farmakokinetika blinatumomaba u fazi konsolidacijskog liječenja u pedijatrijskih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita, uključujući bolesnike s prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita, bila je slična onoj u pedijatrijskih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ALL-om prekursora B limfocita.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti opetovanog doziranja provedena s blinatumomabom i mišjim surogatom pokazala su očekivane farmakološke učinke (uključujući otpuštanje citokina, smanjenje broja leukocita, depleciju B limfocita, smanjenje broja T limfocita, smanjenje celularnosti u limfoidnim tkivima). Ove promjene bile su reverzibilne nakon prekida liječenja.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti blinatumomaba nisu provedena. U ispitivanju embrio-fetalne razvojne toksičnosti provedenom u miševa, mišji surogat prešao je placentalnu barijeru u ograničenom rasponu (omjer koncentracija u serumu fetusa u odnosu na majku < 1%) i nije inducirao embrio-fetalnu toksičnost ili teratogenost. Očekivane deplecije B i T limfocita opažene su u gravidnih ženki miševa ali hematološki učinci nisu procijenjeni u fetusima. Nisu provedena ispitivanja za procjenu učinaka na plodnost povezanih s liječenjem. Nije bilo učinka na reproduktivne organe mužjaka ili ženki u ispitivanjima toksičnosti s mišjim surogatom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Citratna kiselina hidrat (E330)
Trehaloza dihidrat
Lizinklorid
Polisorbat 80 (E433)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otopina (stabilizator)

Citratna kiselina hidrat (E330)
Lizinklorid
Polisorbat 80 (E433)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

5 godina

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine je 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 4 sata na temperaturi od 27 °C ili nižoj.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda rekonstitucije ne otklanja rizik mikrobiološke kontaminacije, rekonstituirana otopina treba se odmah razrijediti. Ako se ne razrijedi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Razrijeđena otopina (pripremljena infuzijska vrećica)

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine je 10 dana na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 96 sati na temperaturi od 27 °C ili nižoj.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljene infuzijske vrećice trebaju se odmah primijeniti. Ako se ne primijene odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenih vrećica prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju, u normalnim uvjetima, biti dulji od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svako pakiranje lijeka BLINCYTO sadrži 1 bočicu praška za koncentrat za otopinu za infuziju i 1 bočicu otopine (stabilizatora):

- 38,5 mikrograma blinatumomaba u obliku praška u bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomerna guma), zatvaračem (aluminij) i *flip-off* poklopcem i
- 10 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomerna guma), zatvaračem (aluminij) i *flip-off* poklopcem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Aseptička priprema

Prilikom pripremanja infuzije mora se osigurati aseptičko rukovanje. Priprema lijeka BLINCYTO treba biti:

- provedena u aseptičkim uvjetima od strane educiranog osoblja, u skladu s pravilima dobre kliničke prakse, posebno u skladu s aseptičkom pripremom parenteralnih lijekova.
- provedena u komori s laminarnim protokom zraka ili biološki sigurnosnoj komori primjenom standardnih mjera predostrožnosti za sigurno rukovanje intravenskim lijekovima.

Vrlo je važno da se strogo slijede upute za pripremu i primjenu navedene u ovom dijelu, kako bi se medikacijske pogreške svele na najmanju moguću mjeru (uključujući primjenu preniske ili previsoke doze).

Druge upute

- BLINCYTO je kompatibilan s poliolefinskim, PVC (bez dietilheksilftalata (DEHP)) ili etilvinilacetatnim (EVA) vrećicama za infuziju/kasetama za pumpu.
- Na kraju infuzije, neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopine za infuziju

Ovaj pribor je također potreban, ali **nije** uključen u pakiranje:

- Sterilne štrcaljke za jednokratnu primjenu
- Igle od 21 do 23 G (preporučeno)
- Voda za injekcije

- Infuzijska vrećica s 250 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%);
  - Kako bi se broj aseptičkih prijenosa smanjio na najmanji mogući, koristite gotovu napunjenu infuzijsku vrećicu 9 mg/ml otopine natrijeva klorida od 250 ml. **Izračuni doze za BLINCYTO temelje se na uobičajenoj prisutnosti dodatnog volumena (*overfill*) otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) u vrećici tj. volumenu od 265 do 275 ml.**
  - Koristite samo poliolefinske vrećice, PVC vrećice bez dietilheksilftalata (DEHP) ili etilvinilacetatne (EVA) infuzijske vrećice/kasete za pumpu.
- Poliolefinska intravenska cjevčica, PVC intravenska cjevčica bez dietilheksilftalata ili EVA intravenska cjevčica koja sadrži sterilni, nepirogeni *in-line* filter od 0,2 mikrometra niskog afiniteta za vezanje proteina.
  - Provjerite da je cjevčica kompatibilna s infuzijskom pumpom.

Rekonstituirajte lijek BLINCYTO vodom za injekcije. Nemojte rekonstituirati BLINCYTO bočice s otopinom (stabilizatorom).

Da biste pripremili intravensku cjevčicu, koristite samo otopinu u vrećici koja sadrži KONAČNU pripremljenu otopinu za infuziju lijeka BLINCYTO. Ne pripremajte cjevčicu koristeći otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Rekonstitucija lijeka BLINCYTO

1. Odredite broj bočica lijeka BLINCYTO potrebnih za dozu i trajanje infuzije.
2. Koristeći štrcaljku, rekonstituirajte svaku bočicu BLINCYTO praška za koncentrat primjenom 3 ml vode za injekcije. Usmjerite vodu na stijenke bočice lijeka BLINCYTO, a ne izravno na liofilizirani prašak.
   - **<u>Nemojte</u> rekonstituirati BLINCYTO prašak za koncentrat s otopinom (stabilizatorom).**
   - Dodatak vode za injekcije prašku za koncentrat rezultira ukupnim volumenom od 3,08 ml za konačnu koncentraciju lijeka BLINCYTO od 12,5 µg/ml.
3. Nježno izmiješajte sadržaj kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.
   - **Ne tresite.**
4. Tijekom rekonstitucije i prije pripreme infuzijske vrećice vizualno pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini krutih čestica i da li je došlo do promjene boje. Dobivena otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta.
   - **Nemojte primjenjivati ako je otopina mutna ili je došlo do taloženja.**

Priprema BLINCYTO infuzijske vrećice

Potvrdite propisanu dozu i trajanje infuzije za svaku BLINCYTO infuzijsku vrećicu. Kako bi se pogreške svele na najmanju moguću mjeru, **koristite specifične volumene navedene u tablicama 19 i 20 za pripremu BLINCYTO infuzijske vrećice**.

- *Tablica 19 za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće*
- *Tablica 20 za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg*

1. Koristite infuzijsku vrećicu s 250 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) koja obično sadrži ukupni volumen od 265 do 275 ml.
2. Za oblaganje infuzijske vrećice, koristeći štrcaljku aseptički prenesite 5,5 ml otopine (stabilizatora) u infuzijsku vrećicu. Nježno izmiješajte sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. Bacite preostalu otopinu (stabilizator).
3. Koristeći štrcaljku, aseptički prenesite potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka BLINCYTO u infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) i otopinu (stabilizator). Nježno izmiješajte sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.
   - Pogledajte tablicu 19 za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće za specifični volumen rekonstituiranog lijeka BLINCYTO.
   - Pogledajte tablicu 20 za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg (doza temeljena na BSA) za specifični volumen rekonstituiranog lijeka BLINCYTO.
   - Bacite bočicu s neiskorištenom BLINCYTO rekonstituiranom otopinom.

4. Uklonite zrak iz infuzijske vrećice. Ovo je posebno važno kada se koristi s prijenosnom infuzijskom pumpom.
5. U aseptičkim uvjetima, pričvrstite cjevčicu za intravensku infuziju na infuzijsku vrećicu sa sterilnim *in-line* filterom od 0,2 mikrometra. Provjerite je li intravenska cjevčica kompatibilna s infuzijskom pumpom.
6. **Pripremite cjevčicu za intravensku infuziju samo s otopinom u vrećici koja sadrži KONAČNU pripremljenu otopinu lijeka BLINCYTO za infuziju.**
7. Ako se ne primjenjuje odmah, čuvati u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Tablica 19. Za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće: volumeni otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%), otopine (stabilizatora) i rekonstituiranog lijeka BLINCYTO koje je potrebno dodati u infuzijsku vrećicu

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)			250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)	
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za infuzije u trajanju od 24, 48, 72 i 96 sati)			5,5 ml	
Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
			Volumen	**Bočice**
24 sata	9 µg/dan	10 ml/h	0,83 ml	1
	28 µg/dan	10 ml/h	2,6 ml	1
48 sati	9 µg/dan	5 ml/h	1,7 ml	1
	28 µg/dan	5 ml/h	5,2 ml	2
72 sata	9 µg/dan	3,3 ml/h	2,5 ml	1
	28 µg/dan	3,3 ml/h	8 ml	3
96 sati	9 µg/dan	2,5 ml/h	3,3 ml	2
	28 µg/dan	2,5 ml/h	10,7 ml	4

Tablica 20. Za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg: volumeni otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%), otopine (stabilizatora) i rekonstituirane otopine lijeka BLINCYTO koje je potrebno dodati u infuzijsku vrećicu

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)				250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)	
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
24 sata	5 µg/m^2/dan	10 ml/h	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 sata	15 µg/m^2/dan	10 ml/h	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)	250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)	5,5 ml

Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
48 sati	5 µg/m^2/dan	5 ml/h	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 sati	15 µg/m^2/dan	5 ml/h	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)	250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)	5,5 ml

Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
72 sata	5 µg/m^2/dan	3,3 ml/h	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 sata	15 µg/m^2/dan	3,3 ml/h	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)	250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)	5,5 ml

Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
96 sati	5 µg/m^2/dan	2,5 ml/h	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 sati	15 µg/m^2/dan	2,5 ml/h	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

BSA = površina tijela
*Sigurnost primjene lijeka BLINCYTO u bolesnika s BSA vrijednošću manjom od 0,4 m^2 nije ustanovljena.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1047/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. studenog 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka BLINCYTO u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Cilj je edukacijskog programa informiranje o važnim rizicima povezanim s lijekom BLINCYTO, to jest o sindromu neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS).

Nositelj odobrenja će, nakon dogovora i postizanja suglasnosti s nacionalnim nadležnim tijelom osigurati da, u svim zemljama u kojima je BLINCYTO u prometu:
- sve medicinske sestre od kojih se očekuje njega bolesnika liječenih lijekom BLINCYTO dobiju edukacijski materijal za medicinsku sestru opisan u nastavku.
- svi bolesnici/njegovatelji dobiju sljedeće:
- edukacijski materijal za bolesnika/njegovatelja
- kartica za bolesnika

Ključni elementi koje treba obuhvatiti
Edukacijski materijal za medicinske sestre treba biti u obliku brošure ili mrežnog interaktivnog alata na internetu, ovisno o zaključcima usuglašenim u dogovorima s nacionalnim nadležnim tijelom te sadržavati sljedeće ključne elemente:
- Opis sustava bodovanja ICE u procjeni ICANS-a, potrebne postupke u slučaju pojavljivanja simptoma ICANS-a.
- Opis sustava vrednovanja CAPD u procjeni ICANS-a u pedijatrijskoj populaciji i potrebne postupke u slučaju pojavljivanja simptoma ICANS-a.
- Informacije o važnosti upoznavanja bolesnika s činjenicom da u slučaju pojave neuroloških simptoma ne smiju voziti te da se trebaju javiti svojem liječniku / medicinskoj sestri.

Edukacijski materijali za bolesnike (uključujući njegovatelje) trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:
- Opis postupaka primjene lijeka BLINCYTO
- Opis glavnih znakova i/ili simptoma ICANS-a i važnost toga da se liječnik ili medicinska sestra odmah obavijeste ako se simptomi pojave.
- Preporuku za bolesnike da ne upravljaju vozilima tijekom liječenja lijekom BLINCYTO.

Kartica za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:
- Upozorenje za zdravstvenog radnika koji liječi bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da se bolesnik liječi lijekom BLINCYTO.
- Opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a.
- Opis slučaja u kojem treba odmah potražiti pomoć pružatelja zdravstvene zaštite ili hitnu pomoć ako se pojave znakovi i simptomi CRS-a ili ICANS-a.
- Kontakt podatke liječnika koji propisuje lijek.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): ispitivanje 20150136: opservacijsko ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti blinatumomaba te njegove primjene i prakse u liječenju*.	Q1 2025

* Protokol ispitivanja mora se izraditi i predstaviti na pregled PRAC-u unutar 2 mjeseca nakon odluke EU komisije.

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): ispitivanje 20180130: opservacijsko ispitivanje za daljnje određivanje značajki dugoročne sigurnosti lijeka BLINCYTO uključujući razvojne aspekte, HSCT i sekundarne maligne bolesti u pedijatrijskih bolesnika s ALL-om prekursora B limfocita koji su liječeni blinatumomabom ili kemoterapijom praćenom transplantacijom*.	Q4 2038

* Protokol ispitivanja mora se izraditi i predstaviti na pregled PRAC-u unutar 3 mjeseca nakon odluke EU komisije.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

BLINCYTO 38,5 mikrograma prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
blinatumomab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 38,5 mikrograma blinatumomaba.
Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije svaka bočica sadrži 12,5 mikrograma/ml blinatumomaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: citratna kiselina hidrat (E330), trehaloza dihidrat, lizinklorid, polisorbat 80 (E433) i natrijev hidroksid.
Otopina (stabilizator): citratna kiselina hidrat (E330), lizinklorid, polisorbat 80 (E433), natrijev hidroksid i voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju.
1 bočica praška.
1 bočica otopine (stabilizatora). Dodati samo u vrećicu s natrijevim kloridom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresite rekonstituiranu otopinu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1047/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA PRAŠKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BLINCYTO 38,5 µg prašak za koncentrat
blinatumomab
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA OTOPINE (STABILIZATORA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otopina (stabilizator).
BLINCYTO

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

Dodati isključivo u vrećicu s natrijevim kloridom.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

BLINCYTO 38,5 mikrograma prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
blinatumomab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati sljedeće edukacijske materijale:
  - Edukacijska brošura za bolesnike i njegovatelje koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije primanja lijeka BLINCYTO i tijekom liječenja lijekom BLINCYTO.
  - Kartica za bolesnika s kontakt podacima Vašeg medicinskog tima i informacijama kada nazvati liječnika ili medicinsku sestru. Karticu za bolesnika uvijek držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BLINCYTO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BLINCYTO
3. Kako se BLINCYTO primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BLINCYTO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BLINCYTO i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku BLINCYTO je blinatumomab. On pripada skupini antineoplastičnih lijekova koji su usmjereni na stanice raka.

BLINCYTO se primjenjuje za liječenje odraslih osoba, djece i mladih odraslih osoba s akutnom limfoblastičnom leukemijom. Akutna limfoblastična leukemija je rak krvi u kojem posebna vrsta bijelih krvnih stanica nazvana „B limfociti" nekontrolirano raste. Ovaj lijek djeluje tako što omogućuje Vašem imunosnom sustavu da napada i uništava te abnormalne tumorske bijele krvne stanice. BLINCYTO se koristi kada se akutna limfoblastična leukemija vratila ili nije bilo odgovora na prethodno liječenje (što se zove recidivirajuća ili refraktorna akutna limfoblastična leukemija).

Također se koristi u odraslih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom u kojih još uvijek postoji mali broj stanica raka preostalih nakon prethodnog liječenja (naziva se minimalna rezidualna bolest).

BLINCYTO se primjenjuje i tijekom konsolidacijske terapije. Konsolidacijska terapija za akutnu limfoblastičnu leukemiju je faza liječenja koja dolazi nakon početne faze liječenja. Njezina je svrha dodatno ukloniti sve preostale stanice leukemije koje su možda još prisutne nakon prve faze liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BLINCYTO

Nemojte primjenjivati BLINCYTO
- ako ste alergični na blinatumomab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite BLINCYTO ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. BLINCYTO možda nije primjeren za Vas:
- ako ste ikada imali neurološke probleme, na primjer tresavicu (ili tremor), abnormalne osjete, napadaje, gubitak pamćenja, smetenost, dezorijentaciju, gubitak ravnoteže ili poteškoće u govoru. Ako i dalje patite od aktivnih neuroloških problema ili stanja, obavijestite svog liječnika. Ako se Vaša leukemija proširila na Vaš mozak i/ili leđnu moždinu, Vaš liječnik će možda morati liječiti to stanje prije nego što ćete moći započeti liječenje lijekom BLINCYTO. Vaš će liječnik procijeniti Vaš živčani sustav i provesti pretrage prije nego se odluči trebate li primiti BLINCYTO. Vaš liječnik će možda morati voditi posebnu brigu o Vama tijekom Vašeg liječenja lijekom BLINCYTO.
- ako imate aktivnu infekciju.
- ako ste ikada imali reakciju povezanu s infuzijom nakon prethodne primjene lijeka BLINCYTO. Simptomi mogu uključivati piskanje, crvenilo uz osjećaj vrućine, oticanje lica, otežano disanje, nizak ili visok krvni tlak.
- ako mislite da biste u bliskoj budućnosti mogli trebati bilo kakvo cijepljenje, uključujući i cjepiva potrebna za putovanje u druge zemlje. Neka cjepiva se ne smiju primjenjivati unutar dva tjedna prije, tijekom liječenja ili mjesecima nakon što ste liječeni lijekom BLINCYTO. Vaš liječnik će provjeriti jeste li trebali biti cijepljeni.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koje nove simptome, uključujući, među ostalim, sljedeće simptome dok se liječite lijekom BLINCYTO, jer će se oni možda morati liječiti, a Vaša doza prilagoditi:
- učinci na Vaš živčani sustav. Simptomi uključuju osjećaj smetenosti, manje budnosti ili poteškoće u govoru i/ili pisanju. Neke od tih pojava mogu biti znakovi ozbiljne imunosne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava" (ICANS).
- ako se u Vas pojavi zimica ili drhtanje, ili osjećaj topline; trebate si izmjeriti temperaturu jer možda imate vrućicu – to mogu biti simptomi infekcije.
- ako se u Vas u bilo kojem trenutku infuzije javi reakcija, koja može uključivati omaglicu, osjećaj nesvjestice, mučninu, oticanje lica, otežano disanje, piskanje ili osip.
- ako imate tešku i trajnu bol u trbuhu, sa ili bez mučnine i povraćanja, jer to mogu biti simptomi ozbiljnog stanja s mogućim smrtnim ishodom poznatog kao pankreatitis (upala gušterače).

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas pratiti radi znakova i simptoma ovih reakcija.

Osobe s Downovim sindromom mogu biti izložene povećanom riziku od epileptičkih napadaja uz primjenu lijeka BLINCYTO te prije početka liječenja lijekom BLINCYTO mogu dobiti lijek protiv napadaja.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako zatrudnite dok se liječite lijekom BLINCYTO. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mjerama opreza prilikom primjene cjepiva u Vašeg djeteta.

Prije svakog infuzijskog ciklusa lijeka BLINCYTO, dobit ćete lijekove koji pomažu smanjiti potencijalnu komplikaciju koja može biti opasna po život, poznatu kao sindrom lize tumora, koja uzrokuje kemijsku neravnotežu u krvi nastalu radi raspada umirućih stanica raka. Možda ćete dobiti i lijekove za sniženje vrućice.

Tijekom liječenja, posebno u prvih nekoliko dana nakon početka liječenja, može doći do jako niskog broja bijelih krvnih stanica (neutropenija), jako niskog broja bijelih krvnih stanica uz vrućicu (febrilna neutropenija), povišenja jetrenih enzima ili povišenja mokraćne kiseline. Vaš liječnik će provoditi redovite krvne pretrage kako bi pratio broj Vaših krvnih stanica tijekom liječenja lijekom BLINCYTO.

Djeca i adolescenti

Iskustvo primjene lijeka BLINCYTO u djece mlađe od 1 godine ograničeno je.

Drugi lijekovi i BLINCYTO

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 48 sati nakon posljednjeg liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Trudnoća

Nisu poznati učinci lijeka BLINCYTO u trudnica, ali s obzirom na njegov mehanizam djelovanja, BLINCYTO može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ne smijete primjenjivati BLINCYTO tijekom trudnoće, osim ako Vaš liječnik ne smatra da je to najbolji lijek za Vas.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom BLINCYTO, molimo obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mjerama opreza prilikom primjene cjepiva u Vašeg djeteta.

Dojenje

Ne smijete dojiti tijekom liječenja i najmanje 48 sati nakon Vašeg posljednjeg liječenja. Nije poznato izlučuje li se lijek BLINCYTO u majčino mlijeko, ali ne može se isključiti rizik za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ili teškim strojevima ili obavljati rizične aktivnosti tijekom liječenja lijekom BLINCYTO. BLINCYTO može uzrokovati neurološke probleme poput omaglice, napadaja, smetenosti te poremećaja koordinacije i ravnoteže.

BLINCYTO sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija tijekom 24-satne infuzije, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se BLINCYTO primjenjuje

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

BLINCYTO će Vam biti primijenjen kroz venu (intravenski), kontinuirano tijekom 4 tjedna, primjenom infuzijske pumpe (to je 1 ciklus liječenja). Nakon toga ćete imati period prekida od 2 tjedna, u kojem nećete dobivati infuziju. Vaš kateter za infuziju bit će Vam pričvršćen cijelo vrijeme tijekom svakog ciklusa liječenja. Vaš liječnik će odrediti kada će se mijenjati Vaša BLINCYTO infuzijska vrećica, što može biti u rasponu od svakog dana do svaka 4 dana. Brzina infuzije može biti brža ili sporija ovisno o tome koliko se često mijenja vrećica.

Koliko dugo ćete primati lijek BLINCYTO

BLINCYTO se obično daje u 2 ciklusa liječenja ako imate recidivirajuću ili refraktornu akutnu limfoblastičnu leukemiju ili 1 ciklus liječenja ako imate minimalnu rezidualnu akutnu limfoblastičnu leukemiju. Ako odgovorite na ovo liječenje, Vaš liječnik može odlučiti primijeniti do najviše 3 dodatna ciklusa liječenja.

Ako imate akutnu limfoblastičnu leukemiju i primate BLINCYTO kao dio konsolidacijske terapije, Vaš će liječnik odrediti broj ciklusa u kojima se lijek BLINCYTO treba primijeniti.

Broj ciklusa liječenja i doza koja će Vam se primijeniti ovisit će o tome koliko dobro podnosite i odgovarate na BLINCYTO. Vaš liječnik će s Vama raspraviti trajanje Vašeg liječenja. Također, Vaše liječenje može biti privremeno prekinuto ovisno o tome kako podnosite BLINCYTO.

Koliko dugo trebate ostati u bolnici

Ako imate recidivirajuću/refraktornu akutnu limfoblastičnu leukemiju, preporučeno je da se prvih 9 dana liječenja i prva 2 dana drugog ciklusa provodi u bolnici ili klinici pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Ako imate akutnu limfoblastičnu leukemiju s minimalnom rezidualnom bolešću, preporučeno je da se prva 3 dana liječenja i prva 2 dana sljedećih ciklusa provodi u bolnici ili klinici pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Ako imate akutnu limfoblastičnu leukemiju i primate BLINCYTO kao dio konsolidacijske terapije, preporučeno je da se prva 3 dana prvog ciklusa liječenja i prva 2 dana drugog ciklusa provodi u bolnici ili klinici pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Ako imate ili ste imali neuroloških problema, preporučeno je da se liječenje provodi u bolnici ili klinici prvih 14 dana. Vaš liječnik će s Vama raspraviti možete li nastaviti liječenje kod kuće nakon početnog boravka u bolnici. Liječenje može uključivati promjenu vrećice od strane medicinske sestre.

Koliko lijeka BLINCYTO ćete primiti

Ako imate recidivirajuću ili refraktornu akutnu limfoblastičnu leukemiju i ako je Vaša tjelesna težina 45 kg ili veća, preporučena početna doza u Vašem prvom ciklusu je 9 mikrograma na dan u 1. tjednu. Vaš liječnik nakon toga može odlučiti povisiti Vašu dozu do 28 mikrograma na dan u 2., 3. i 4. tjednu Vašeg liječenja. Ako Vaš liječnik odredi da trebate primiti više ciklusa lijeka BLINCYTO, Vaša će pumpa biti postavljena na infuziju doze od 28 mikrograma na dan za sve sljedeće cikluse liječenja.

Ako je Vaša tjelesna težina manja od 45 kilograma, preporučena početna doza u prvom ciklusu temeljit će se na Vašoj težini i visini. Tijekom prvog tjedna liječenja lijekom BLINCYTO Vaša će pumpa biti postavljena na infuziju doze od 5 mikrograma/m^2/dan. Vašu dozu treba povećati da se infuzijom primjenjuje 15 mikrograma/m^2/dan tijekom 2., 3. i 4. tjedna ovisno o tome kako odgovorite na liječenje lijekom BLINCYTO. Ako Vaš liječnik odredi da trebate primiti više ciklusa lijeka BLINCYTO, Vaša će pumpa biti postavljena na infuziju doze od 15 mikrograma/m^2/dan za sve sljedeće cikluse liječenja. Možda nećete moći primijetiti razliku između doze koja se infuzijom primjenjuje tijekom prvog tjedna prvog ciklusa i povećane doze koja se infuzijom primjenjuje tijekom ostatka prvog ciklusa i tijekom sljedećih ciklusa.

Ako imate akutnu limfoblastičnu leukemiju s minimalnom rezidualnom bolešću i Vaša tjelesna težina iznosi 45 kilograma ili više, Vaša doza lijeka BLINCYTO bit će 28 mikrograma na dan za sve cikluse liječenja. Ako je Vaša tjelesna težina manja od 45 kilograma, pumpa će biti postavljena na infuziju doze od 15 mikrograma/m^2/dan na temelju Vaše tjelesne težine i visine za sve cikluse liječenja.

Ako imate akutnu limfoblastičnu leukemiju i primate lijek BLINCYTO kao dio konsolidacijske terapije i Vaša tjelesna težina iznosi 45 kilograma ili više, Vaša doza lijeka BLINCYTO bit će 28 mikrograma na dan za sve cikluse liječenja. Ako je Vaša tjelesna težina manja od 45 kilograma, pumpa će biti postavljena na infuziju doze od 15 mikrograma/m^2/dan na temelju Vaše tjelesne težine i visine za sve cikluse liječenja.

Lijekovi koji se primjenjuju prije svakog ciklusa lijeka BLINCYTO

Prije Vašeg liječenja lijekom BLINCYTO, dobit ćete druge lijekove (premedikacija) koji će pomoći u smanjenju reakcija na infuziju i drugih mogućih nuspojava. Ti lijekovi mogu uključivati kortikosteroide (npr. deksametazon).

Prije i tijekom liječenja lijekom BLINCYTO možete primiti kemoterapiju putem intratekalne injekcije (injekcija u prostor oko leđne moždine i mozga) kako bi se pomogao spriječiti recidiv akutne limfoblastične leukemije u središnjem živčanom sustavu. Ako imate pitanja o liječenju, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Kateter za infuziju

Ako imate kateter za infuziju, vrlo je važno održavati područje oko katetera čistim; u suprotnom ćete dobiti infekciju. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako da održavate mjesto oko katetera.

Infuzijska pumpa i intravenska cjevčica

Ne mijenjajte postavke na pumpi, čak i ako postoji problem ili se upali alarm na pumpi. Svaka promjena postavki pumpe može dovesti do primjene previsoke ili preniske doze.

Odmah kontaktirajte svog liječnika ili medicinsku sestru ako:
- postoji problem s pumpom ili se upali alarm na pumpi
- se infuzijska vrećica isprazni prije predviđene promjene vrećice
- infuzijska pumpa odjednom prestane raditi. Ne pokušavajte ponovno upaliti svoju pumpu.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas savjetovati o tome kako da obavljate svoje svakodnevne aktivnosti uz svoju infuzijsku pumpu. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate pitanja.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
- zimica, drhtanje, vrućica, brzi otkucaji srca, smanjen krvni tlak, bolovi u mišićima, osjećaj umora, kašalj, otežano disanje, smetenost, crvenilo, oticanje ili iscjedak na zahvaćenom području ili na mjestu infuzije – ovo mogu biti znakovi infekcije.
- neurološki događaji: tresavica (ili tremor), smetenost, poremećaj funkcije mozga (encefalopatija), poteškoće u komuniciranju (afazija), napadaji (konvulzije).

- vrućica, oticanje, zimica, snižen ili povišen krvni tlak i tekućina u plućima, što može postati teško stanje – ovo mogu biti znakovi takozvanog sindroma otpuštanja citokina.
- ako imate tešku i trajnu bol u trbuhu, sa ili bez mučnine i povraćanja, jer to mogu biti simptomi ozbiljnog stanja s mogućim smrtnim ishodom poznatog kao pankreatitis (upala gušterače).

Liječenje lijekom BLINCYTO može uzrokovati smanjenje razine određenih bijelih krvnih stanica s ili bez vrućice (febrilna neutropenija ili neutropenija) ili može dovesti do povećane razine kalija u krvi, mokraćne kiseline i fosfata u krvi, te smanjene razine kalcija u krvi (sindrom lize tumora). Vaš će liječnik provoditi redovite krvne pretrage tijekom liječenja lijekom BLINCYTO.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije u krvi uključujući bakterijske, virusne i druge vrste infekcija
- smanjene razine određenih bijelih krvnih stanica s ili bez vrućice (febrilna) neutropenija, leukopenija), smanjene razine crvenih krvnih stanica, smanjene razine krvnih pločica
- vrućica, oticanje, zimica, snižen ili povišen krvni tlak i tekućina u plućima, što može postati teško stanje (sindrom otpuštanja citokina)
- nesanica, glavobolja, tresavica (ili tremor). To mogu biti simptomi neuroloških problema povezanih sa stanjem koje se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS).
- ubrzani srčani ritam (tahikardija)
- nizak krvni tlak
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- mučnine, proljev, povraćanje, zatvor, bol u trbuhu
- osip
- bolovi u leđima, bolovi u udovima
- vrućica (pireksija), oticanje lica, usana, usne šupljine, jezika ili grla koje može uzrokovati otežano gutanje ili disanje (edem), zimica
- niska razina protutijela zvanih „imunoglobulini”, koja pomažu imunosnom sustavu u borbi protiv infekcija (sniženi imunoglobulini)
- povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST, GGT)
- reakcije povezane s infuzijom mogu uključivati piskanje, crvenilo uz osjećaj vrućine, oticanje lica, otežano disanje, nizak krvni tlak, visok krvni tlak.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- ozbiljna infekcija koja može rezultirati zatajenjem organa, šokom ili može imati smrtan ishod (sepsa)
- infekcija pluća (upala pluća)
- gljivična infekcija
- povišene razine broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza), smanjene razine određenih bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- alergijska reakcija
- komplikacije nakon liječenja raka koje dovode do povišene razine kalija u krvi, mokraćne kiseline i fosfata u krvi, te snižene razine kalcija u krvi (sindrom lize tumora)
- smetenost, dezorijentacija, poremećaji u funkciji mozga (encefalopatija) poput poteškoća u komuniciranju (afazija), trnaca po koži (parestezija), napadaja, poteškoća u razmišljanju ili procesiranju misli, poteškoća u prisjećanju, poteškoće u kontroliranju pokreta (ataksija), osjećaj pospanosti (somnolencija), utrnulost, omaglica. To mogu biti simptomi neuroloških problema povezanih sa stanjem koje se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS).
- problemi sa živcima koji pogađaju područje glave i vrata, kao što su poremećaji vida, spušten očni kapak i/ili opuštenost mišića jedne strane lica, poteškoće sa sluhom ili poteškoće pri gutanju (poremećaji kranijalnih živaca)

- piskanje ili otežano disanje (dispneja), nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- iskašljavanje sluzi
- povišen bilirubin u krvi
- bolovi u kostima
- bol u prsnom košu ili druga bol
- visoke razine nekih enzima, uključujući krvne enzime
- povećanje tjelesne težine.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- prekomjerna aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (hemofagocitna histiocitoza)
- natečeni limfni čvorovi (limfadenopatija)
- vrućica, oticanje, zimica, snižen ili povišen krvni tlak i tekućina u plućima, što može biti ozbiljno i smrtonosno (citokinska oluja)
- stanje koje uzrokuje curenje tekućine iz malih krvnih žila u Vašem tijelu (sindrom propusnosti kapilara)
- poteškoće u govoru i/ili pisanju. To mogu biti simptomi neuroloških problema povezanih sa stanjem koje se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS).

Dodatno, nuspojave koje su se češće dogodile u adolescenata i djece uključuju:
- smanjene razine crvenih krvnih stanica (anemija), smanjene razine krvnih pločica (trombocitopenija), smanjene razine određenih bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- vrućicu (pireksija)
- reakcije povezane s infuzijom mogu uključivati oticanje lica, nizak krvni tlak, visok krvni tlak (reakcija povezana s infuzijom)
- povećanje tjelesne težine
- visoki krvni tlak (hipertenzija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BLINCYTO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:
- Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana otopina (BLINCYTO otopina):
- Kada je u hladnjaku, rekonstituirana otopina mora se primijeniti unutar 24 sata. Alternativno, čuvajte bočice na sobnoj temperaturi (do 27 °C) tijekom najviše 4 sata.

Razrijeđena otopina (pripremljena infuzijska vrećica):
Ako se Vaša infuzijska vrećica mijenja kod kuće:
- infuzijske vrećice koje sadrže BLINCYTO otopinu za infuziju biti će dostavljene u posebnom pakiranju koje sadrži pakete za hlađenje.
  - Ne otvarajte pakiranje.
  - Čuvajte pakiranje na sobnoj temperaturi (do najviše 27 °C).
  - Ne zamrzavajte pakiranje i ne stavljajte ga u hladnjak.
- Pakiranje će otvoriti Vaša medicinska sestra i infuzijska vrećica će se spremiti u hladnjak do infuzije.
- Kada se čuvaju u hladnjaku, infuzijske vrećice moraju se primijeniti unutar 10 dana od pripreme.
- Jednom kada postigne sobnu temperaturu (do 27 °C), otopina će se primijeniti infuzijom unutar 96 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BLINCYTO sadrži

- Djelatna tvar je blinatumomab. Jedna bočica praška sadrži 38,5 mikrograma blinatumomaba. Rekonstitucija s vodom za injekcije rezultira konačnom koncentracijom blinatumomaba od 12,5 mikrograma/ml.
- Drugi sastojci u prašku su citratna kiselina hidrat (E330), trehaloza dihidrat, lizinklorid, polisorbat 80 (E433) i natrijev hidroksid.
- Otopina (stabilizator) sadrži citratnu kiselinu hidrat (E330), lizinklorid, polisorbat 80 (E433), natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

Kako BLINCYTO izgleda i sadržaj pakiranja

BLINCYTO je prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju.
Svako pakiranje lijeka BLINCYTO sadrži:
- 1 staklenu bočicu koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak.
- 1 staklenu bočicu koja sadrži bezbojnu do žućkastu, bistru otopinu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemska

Proizvođač
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

BLINCYTO otopina za infuziju primjenjuje se kao kontinuirana intravenska infuzija pri konstantnoj brzini protoka, pomoću infuzijske pumpe tijekom perioda u trajanju do 96 sati.

Recidivirajući ili refraktorni ALL prekursora B limfocita

Preporučena dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini. Bolesnici tjelesne težine 45 kg ili veće primaju fiksnu dozu, a za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg doza se izračunava pomoću bolesnikove površine tijela (engl. *body surface area*, BSA). Pogledajte tablicu u nastavku za preporučenu dnevnu dozu za recidivirajući ili refraktorni ALL prekursora B limfocita.

Tjelesna težina	**1. ciklus**			**Sljedeći ciklusi**	
	Dani 1 – 7	**Dani 8 – 28**	**Dani 29 – 42**	**Dani 1 – 28**	**Dani 29 – 42**
45 kg ili veća *(fiksna doza)*	9 µg/dan putem kontinuirane infuzije	28 µg/dan putem kontinuirane infuzije	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana	28 µg/dan putem kontinuirane infuzije	Period bez liječenja u trajanju od 14 dana
Manja od 45 kg *(doza se temelji na BSA)*	5 µg/m^2/dan putem kontinuirane infuzije *(ne smije se prekoračiti 9 µg/dan)*	15 µg/m^2/dan putem kontinuirane infuzije *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*		15 µg/m^2/dan putem kontinuirane infuzije *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*	

Pedijatrijski bolesnici s visokorizičnim prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita mogu primiti 1 ciklus liječenja lijekom BLINCYTO nakon indukcijskog liječenja i 2 bloka konsolidacijskog liječenja kemoterapijom. Pogledajte tablicu u nastavku za preporučenu dnevnu dozu prema tjelesnoj težini za pedijatrijske bolesnike s visokorizičnim prvim recidivom ALL-a prekursora B limfocita na kemoterapiji nakon indukcijskog liječenja.

Jedan konsolidacijski ciklus	**Tjelesna težina 45 kg ili više** ***(fiksna doza)***	**Tjelesna težina manja od 45 kg** ***(doza se temelji na BSA)***
Dani 1 – 28	28 µg/dan	15 µg/m^2/dan *(ne smije se prekoračiti 28 µg/dan)*

ALL prekursora B limfocita s pozitivnim MRB-om

Preporučena dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini. Preporučena doza lijeka BLINCYTO za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili više tijekom svakog ciklusa liječenja od 4 tjedna iznosi 28 µg/dan. Za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg doza se izračunava na temelju površine tijela. Preporučena doza lijeka BLINCYTO tijekom svakog ciklusa liječenja od 4 tjedna iznosi 15 µg/m^2/dan.

ALL prekursora B limfocita u fazi konsolidacijskog liječenja u odraslih osoba

Preporučena dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini. Preporučena doza lijeka BLINCYTO za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili više tijekom svakog ciklusa liječenja od 4 tjedna iznosi 28 µg/dan. Za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg doza se izračunava na temelju površine tijela. Preporučena doza lijeka BLINCYTO tijekom svakog ciklusa liječenja od 4 tjedna iznosi 15 µg/m^2/dan.

Početni volumen (270 ml) veći je od volumena primijenjenog bolesniku (240 ml) zbog uračunatog volumena potrebnog za pripremu intravenske cjevčice i kako bi se osiguralo da će bolesnik primiti punu dozu lijeka BLINCYTO.

Primijenite infuziju pripremljene konačne otopine za infuziju lijeka BLINCYTO u skladu s uputama na naljepnici lijeka na pripremljenoj vrećici pri jednoj od sljedećih konstantnih brzina infuzije:

- Brzina infuzije od 10 ml/h u trajanju od 24 sata
- Brzina infuzije od 5 ml/h u trajanju od 48 sati
- Brzina infuzije od 3,3 ml/h u trajanju od 72 sata
- Brzina infuzije od 2,5 ml/h u trajanju od 96 sati

Odluku o duljini trajanja infuzije mora donijeti odgovorni liječnik, uzimajući u obzir učestalost promjena infuzijske vrećice i tjelesnu težinu bolesnika. Dostavljena ciljana terapijska doza lijeka BLINCYTO se ne mijenja.

Aseptička priprema

Prilikom pripremanja infuzije mora se osigurati aseptičko rukovanje. Priprema lijeka BLINCYTO treba biti:
- provedena u aseptičkim uvjetima od strane educiranog osoblja, u skladu s pravilima dobre kliničke prakse, posebno u skladu s aseptičkom pripremom parenteralnih lijekova.
- provedena u komori s laminarnim protokom zraka ili biološki sigurnosnoj komori primjenom standardnih mjera predostrožnosti za sigurno rukovanje intravenskim lijekovima.

Vrlo je važno da se strogo slijede upute za pripremu i primjenu navedene u ovom dijelu, kako bi se medikacijske pogreške svele na najmanju moguću mjeru (uključujući primjenu preniske ili previsoke doze).

Druge upute

- BLINCYTO je kompatibilan s poliolefinskim, PVC (bez dietilheksilftalata (DEHP)) ili etilvinilacetatnim (EVA) vrećicama za infuziju/kasetama za pumpu.
- Na kraju infuzije, neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopine za infuziju

Ovaj pribor je također potreban, ali **nije** uključen u pakiranje:

- Sterilne štrcaljke za jednokratnu primjenu
- Igle od 21 do 23 G (preporučeno)
- Voda za injekcije
- Infuzijska vrećica s 250 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%);
  - Kako bi se broj aseptičkih prijenosa smanjio na najmanji mogući, koristite gotovu napunjenu infuzijsku vrećicu 9 mg/ml otopine natrijeva klorida od 250 ml. **Izračuni doze za BLINCYTO temelje se na uobičajenoj prisutnosti dodatnog volumena (*overfill*) otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) u vrećici tj. volumenu od 265 do 275 ml.**
  - Koristite samo poliolefinske vrećice, PVC vrećice bez dietilheksilftalata (ne-DEHP) ili etilvinilacetatne (EVA) infuzijske vrećice/kasete za pumpu.
- Poliolefinska intravenska cjevčica, PVC intravenska cjevčica bez dietilheksilftalata ili EVA intravenska cjevčica koja sadrži sterilni, nepirogeni *in-line* filter od 0,2 mikrometra niskog afiniteta za vezanje proteina.
  - Provjerite da je cjevčica kompatibilna s infuzijskom pumpom.

Rekonstituirajte lijek BLINCYTO vodom za injekcije. Nemojte rekonstituirati BLINCYTO bočice s otopinom (stabilizatorom).

Da biste pripremili intravensku cjevčicu, koristite samo otopinu u vrećici koja sadrži KONAČNU pripremljenu otopinu za infuziju lijeka BLINCYTO. Ne pripremajte cjevčicu koristeći otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Rekonstitucija lijeka BLINCYTO

1. Odredite broj bočica lijeka BLINCYTO potrebnih za dozu i trajanje infuzije.
2. Koristeći štrcaljku, rekonstituirajte svaku bočicu BLINCYTO praška za koncentrat primjenom 3 ml vode za injekcije. Usmjerite vodu na stijenke bočice lijeka BLINCYTO, a ne izravno na liofilizirani prašak.
   - **Nemojte rekonstituirati BLINCYTO prašak za koncentrat s otopinom (stabilizatorom).**
   - Dodatak vode za injekcije prašku za koncentrat rezultira ukupnim volumenom od 3,08 ml za konačnu koncentraciju lijeka BLINCYTO od 12,5 µg/ml.
3. Nježno izmiješajte sadržaj kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.
   - **Ne tresite.**
4. Tijekom rekonstitucije i prije pripreme infuzijske vrećice vizualno pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini krutih čestica i da li je došlo do promjene boje. Dobivena otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta.
   - **Nemojte primjenjivati ako je otopina mutna ili je došlo do taloženja.**

Priprema BLINCYTO infuzijske vrećice

Potvrdite propisanu dozu i trajanje infuzije za svaku BLINCYTO infuzijsku vrećicu. Kako bi se pogreške svele na najmanju moguću mjeru, **koristite specifične volumene navedene u tablicama 1 i 2 za pripremu BLINCYTO infuzijske vrećice**.

- Tablica 1 za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće
- Tablica 2 za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg

1. Koristite infuzijsku vrećicu s 250 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) koja obično sadrži ukupni volumen od 265 do 275 ml.
2. Za oblaganje infuzijske vrećice, koristeći štrcaljku aseptički prenesite 5,5 ml otopine (stabilizatora) u infuzijsku vrećicu. Nježno izmiješajte sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. Bacite bočicu s preostalom otopinom (stabilizator).

3. Koristeći štrcaljku, aseptički prenesite potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka BLINCYTO u infuzijsku vrećicu koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijeva klorida i otopinu (stabilizator). Nježno izmiješajte sadržaj vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene.
   - Pogledajte tablicu 1 za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili veće za specifični volumen rekonstituiranog lijeka BLINCYTO.
   - Pogledajte tablicu 2 za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg (doza temeljena na BSA) za specifični volumen rekonstituiranog lijeka BLINCYTO.
   - Bacite bočicu s neiskorištenom BLINCYTO rekonstituiranom otopinom.
4. Uklonite zrak iz infuzijske vrećice. Ovo je posebno važno kada se koristi s prijenosnom infuzijskom pumpom.
5. U aseptičkim uvjetima, pričvrstite cjevčicu za infuziju na infuzijsku vrećicu sa sterilnim *in-line* filterom od 0,2 mikrometra. Provjerite je li intravenska cjevčica kompatibilna s infuzijskom pumpom.
6. **Pripremite cjevčicu za intravensku infuziju samo s otopinom u vrećici koja sadrži KONAČNU pripremljenu otopinu lijeka BLINCYTO za infuziju.**
7. Ako se ne primjenjuje odmah, čuvati u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Tablica 1. Za bolesnike tjelesne težine 45 kg ili više: volumeni otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%), otopine (stabilizatora) i rekonstituiranog lijeka BLINCYTO koje je potrebno dodati u infuzijsku vrećicu

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)			250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)	
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)			5,5 ml	
Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
			Volumen	**Bočice**
24 sata	9 µg/dan	10 ml/h	0,83 ml	1
	28 µg/dan	10 ml/h	2,6 ml	1
48 sati	9 µg/dan	5 ml/h	1,7 ml	1
	28 µg/dan	5 ml/h	5,2 ml	2
72 sata	9 µg/dan	3,3 ml/h	2,5 ml	1
	28 µg/dan	3,3 ml/h	8 ml	3
96 sati	9 µg/dan	2,5 ml/h	3,3 ml	2
	28 µg/dan	2,5 ml/h	10,7 ml	4

Tablica 2. Za bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg: volumeni otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%), otopine (stabilizatora) i rekonstituirane otopine lijeka BLINCYTO koje je potrebno dodati u infuzijsku vrećicu

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)				250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)	
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
24 sata	5 µg/m^2/dan	10 ml/h	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 sata	15 µg/m^2/dan	10 ml/h	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)	250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)	5,5 ml

Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
48 sati	5 µg/m^2/dan	5 ml/h	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 sati	15 µg/m^2/dan	5 ml/h	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)	250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)	5,5 ml

Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
72 sata	5 µg/m^2/dan	3,3 ml/h	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 sata	15 µg/m^2/dan	3,3 ml/h	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (početni volumen)	250 ml (uobičajeno sadrži veći volumen, tj. 265 do 275 ml)
Otopina (stabilizator) (fiksni volumen za trajanje infuzije od 24, 48, 72 i 96 sati)	5,5 ml

Trajanje infuzije	**Doza**	**Brzina infuzije**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituirana otopina lijeka BLINCYTO**	
				Volumen	**Bočice**
96 sati	5 µg/m^2/dan	2,5 ml/h	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 sati	15 µg/m^2/dan	2,5 ml/h	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

BSA = površina tijela
*Sigurnost primjene lijeka BLINCYTO u bolesnika s BSA vrijednošću manjom od 0,4 m^2 nije ustanovljena.

Za upute o primjeni, vidjeti dio 4.2 u sažetku opisa svojstava lijeka.

Način primjene

Važna napomena: Ne ispirite infuzijsku cjevčicu lijeka BLINCYTO, osobito prilikom promjene infuzijskih vrećica. Ispiranje prilikom promjene vrećica ili po dovršetku infuzije može rezultirati prekomjernom dozom uslijed čega može doći do komplikacija. Prilikom primjene putem venskog katetera s višestrukim lumenima BLINCYTO se treba primijeniti infuzijom kroz zaseban lumen.

BLINCYTO otopina za infuziju primjenjuje se kao kontinuirana intravenska infuzija pri konstantnoj brzini protoka pomoću infuzijske pumpe tijekom perioda u trajanju do 96 sati.

BLINCYTO otopina za infuziju mora se primijeniti pomoću intravenske cjevčice koja sadrži sterilni, nepirogeni *in-line* filter od 0,2 mikrometra niskog afiniteta za vezanje proteina.

Zbog sterilnosti, zdravstveni radnik mora promijeniti infuzijsku vrećicu najmanje svakih 96 sati.

Uvjeti čuvanja i rok valjanosti

Neotvorene bočice:

5 godina (2°C – 8°C).

Rekonstituirana otopina:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine je 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 4 sata na temperaturi od 27 °C ili nižoj.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda rekonstitucije ne otklanja rizik mikrobiološke kontaminacije, rekonstituirana otopina treba se odmah razrijediti. Ako se ne razrijedi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Razrijeđena otopina (pripremljena infuzijska vrećica)

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine je 10 dana na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 96 sati na temperaturi od 27 °C ili nižoj.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljene infuzijske vrećice trebaju se odmah primijeniti. Ako se ne primijene odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenih vrećica prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju, u normalnim uvjetima, biti dulji od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.