

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B i z ekspresją antygenu CD19. U pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKIs) i nie ma alternatywnych metod leczenia.

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%.

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

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. miesiąca życia w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki

limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane. Pacjentom przyjmującym produkt BLINCYTO należy przekazać Broszurę edukacyjną dla pacjentów i opiekunów oraz Kartę dla pacjenta.

Na początku leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu.

Podczas leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zaleca się hospitalizację w czasie co najmniej 3 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w kolejnych cyklach.

Podczas leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 3 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu.

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

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

Dawkowanie

Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B

Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14-dniowym (2 tygodnie) okresem bez leczenia.

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

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała (patrz Tabela 1). Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

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

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

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

Dzieciom i młodzieży deksametazon w dawce wynoszącej 10 mg/m² pc. (nie więcej niż 20 mg) należy podać doustnie lub dożylnie od 6 do 12 godzin przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem BLINCYTO (cykl 1., dzień 1.). Następnie należy podać deksametazon w dawce 5 mg/m² pc. doustnie lub dożylnie w ciągu 30 minut przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem BLINCYTO (cykl 1., dzień 1.).

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

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

Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi

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

Minimalna choroba resztkowa w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

W razie rozważania zastosowania produktu BLINCYTO w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową należy potwierdzić jej obecność za pomocą zwalidowanego oznaczenia ilościowego o czułości co najmniej 10^{-4} (patrz punkt 5.1). Niezależnie od wyboru techniki wykonywania oznaczeń MRD muszą być one wykonywane przez wykwalifikowany personel laboratorium zaznajomiony z daną techniką i postępujący zgodnie z zaleceniami technicznymi.

Pacjenci mogą otrzymać 1 cykl leczenia indukcyjnego, a następnie maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidującej produktem BLINCYTO. Jeden cykl indukcji lub konsolidacji z zastosowaniem produktu BLINCYTO składa się z 28 dni (4 tygodni) dożylnego podawania leku w ciągłej infuzji, po których występuje 14-dniowy (2 tygodnie) okres bez leczenia (łącznie 42 dni). U większości pacjentów odpowiadających na leczenie blinatumomabem odpowiedź występuje po 1. cyklu (patrz punkt 5.1). W związku z tym u pacjentów, u których po 1. cyklu leczenia nie wystąpi poprawa

parametrów hematologicznych i (lub) poprawa stanu klinicznego, lekarz prowadzący musi dokonać oceny stosunku możliwych korzyści do ryzyka, wynikającego z kontynuacji leczenia. Zalecaną dobową dawkę przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO dla dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

Masa ciała	Cykl(e) leczenia	
	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

Prednizon w dawce 100 mg podawanej dożylnie lub jego odpowiednik (np. deksametazon w dawce 16 mg) należy podać 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO.

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

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

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji

Produkt BLINCYTO należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji, po których następuje 14 dniowy (2-tygodniowy) okres bez leczenia. Pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 4 cykle leczenia konsolidującego produktem BLINCYTO.

Zalecaną dobową dawkę według masy ciała dla dorosłych przedstawiono w Tabeli 3. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjentom ważącym mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).

Tabela 3. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO dla dorosłych w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji

Masa ciała	Cykle konsolidacji (cykle 1-4)	
	Dni 1-28	Dni 29-42
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu

Pierwszy nawrót wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

Dzieci i młodzież w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymać 1 cykl leczenia produktem BLINCYTO po indukcji i 2 schematy chemioterapii konsolidującej. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Zalecaną dobową dawkę według masy ciała dla dzieci i młodzieży przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO u dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B po chemioterapii indukcyjnej

Jeden cykl terapii konsolidującej	Masa ciała większa lub równa 45 kg (stała dawka)	Masa ciała poniżej 45 kg (dawka oparta na pc)
Dni 1-28	28 mikrogramów/dobę	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

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

Dzieciom i młodzieży deksametazon w dawce wynoszącej 5 mg/m² pc. (nie więcej niż 20 mg) należy podać przed pierwszą dawką produktu BLINCYTO w pierwszym cyklu oraz podczas wznawiania wlewu po przerwie trwającej co najmniej 4 godziny w pierwszym cyklu.

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

Dostosowanie dawki

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

Jeśli po wystąpieniu działania niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana działaniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO, chyba że w tabeli 5 poniżej podano inne zalecenia.

Tabela 5. Zalecenia dotyczące postępowania w razie występowania objawów toksyczności (oprócz ICANS)

Objawy toksyczności	Stopień*	Postępowanie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg	Postępowanie u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg
Zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m ² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m ² pc./dobę.
	Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
Objawy neurotoksyczności (oprócz ICANS)	Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę. Przy ponownym rozpoczęciu leczenia należy zastosować premedykację, podając deksametazon w dawce 24 mg. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę deksametazonu na przestrzeni 4 dni. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły przy dawce 9 mikrogramów/dobę albo gdy nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO na co najmniej 3 dni, dopóki nasilenie objawów nie zmniejszy się najwyżej do stopnia 1. (łagodne), a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m ² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m ² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły w czasie stosowania dawki 5 mikrogramów/m ² pc./dobę lub nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.
	Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.

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

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

Tabela 6. Zalecenia dotyczące postępowania w razie wystąpienia zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Stopień ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
Stopień 1.	Wynik ICE 7–9^c <i>Wynik CAPD 1–8*</i> lub obniżony poziom świadomości^d; pacjent budzi się spontanicznie.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów ICANS. W razie wznowienia leczenia należy zastosować premedykację deksametazonem w dawce do 20 mg w ciągu 1–3 godzin przed wznowieniem leczenia blinatumomabem. Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem w celu dalszej oceny i leczenia. Rozważyć stosowanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. <i>Postępowanie u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg:</i> Rozważyć leczenie deksametazonem do 8 mg/dawkę, do 3 dawek podawanych w ciągu 24 godzin. <i>Postępowanie u pacjentów o masie ciała < 45 kg:</i> Rozważyć leczenie deksametazonem w całkowitej dawce dobowej do 0,2–0,4 mg/kg mc./dobę (do maksymalnie 24 mg/dobę).

Stopień ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
Stopień 2.	Wynik ICE 3–6^c Wynik CAPD 1–8* lub obniżony poziom świadomości^d: pacjent budzi się po usłyszeniu głosu.	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO. Podać deksametazon: <i>U pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg:</i> Podawać deksametazon 8 mg/dawkę do 3 dawek/dobę (maksymalnie 24 mg/dobę) przez maksymalnie 2 dni lub do ustąpienia zdarzenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. <i>U pacjentów o masie ciała < 45 kg:</i> Podawać deksametazon w całkowitej dawce dobowej wynoszącej co najmniej 0,2–0,4 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 24 mg na dobę) podawanej w 3 dawkach przez maksymalnie 2 dni lub do ustąpienia zdarzenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu dalszej oceny i leczenia. Rozważyć stosowanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. <i>Postępowanie u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg:</i> Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów ICANS, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę. W razie wznowienia leczenia należy zastosować premedykację deksametazonem w dawce do 20 mg w ciągu 1–3 godzin przed wznowieniem leczenia blinatumomabem. <i>Postępowanie u pacjentów o masie ciała < 45 kg:</i> Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów ICANS, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m² pc./dobę. W razie wznowienia leczenia należy zastosować premedykację deksametazonem w dawce 5 mg/m² pc. (w maksymalnej dawce 20 mg) w ciągu 1–3 godzin przed wznowieniem leczenia blinatumomabem.

Stopień ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
Stopień 3.	Wynik ICE 0–2^c <i>Wynik CAPD</i> ≥ 9 lub obniżony poziom świadomości^d: - pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego, lub napady drgawkowe^d, albo: - jakikolwiek kliniczny napad drgawkowy, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, albo - napady niedrgawkowe widoczne na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, lub zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: - ogniskowy/miejscowy obrzęk w badaniu neuroobrazowym^d	Przerwać podawanie produktu BLINCYTO Podać deksametazon: <i>U pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg:</i> Podawać deksametazon 8 mg/dawkę w 3 dawkach/dobę (maksymalnie 24 mg/dobę) do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <i>U pacjentów o masie ciała < 45 kg:</i> Podawać deksametazon w całkowitej dawce dobowej wynoszącej co najmniej 0,2–0,4 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 24 mg na dobę) do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu dalszej oceny i leczenia. Rozważyć stosowanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię. <i>Postępowanie u pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg:</i> Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów ICANS, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 9 mikrogramów/dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 28 mikrogramów/dobę. W razie wznowienia leczenia należy zastosować premedykację deksametazonem w dawce do 20 mg w ciągu 1–3 godzin przed wznowieniem leczenia blinatumomabem. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły po dawce 9 mikrogramów/dobę albo gdy nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO. <i>Postępowanie u pacjentów o masie ciała < 45 kg:</i> Przerwać podawanie produktu BLINCYTO do czasu ustąpienia objawów ICANS, a następnie wznowić leczenie produktem BLINCYTO w dawce 5 mikrogramów/m² pc./dobę. Jeśli objawy toksyczności nie wrócą, po 7 dniach należy zwiększyć dawkę do 15 mikrogramów/m² pc./dobę. W razie wznowienia leczenia należy zastosować premedykację deksametazonem w dawce 5 mg/m² pc. (w maksymalnej dawce 20 mg/dobę) w ciągu 1–3 godzin przed wznowieniem leczenia blinatumomabem. Jeśli objawy toksyczności wystąpiły w czasie stosowania dawki 5 mikrogramów/m² pc./dobę lub nie ustąpią w ciągu 7 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO. <i>Postępowanie u wszystkich pacjentów</i> Jeśli wystąpi jeden lub więcej napadów drgawkowych, definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO.

Stopień ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
Stopień 4.	Wynik ICE 0^c <i>Brak możliwości oceny CAPD*</i> lub obniżony poziom świadomości^d, albo: - pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, albo - stupor lub śpiączka, lub napady drgawkowe^d, albo: - zagrożający życiu przedłużający się napad (> 5 minut), albo - powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub zaburzenia ruchowe^d: - głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład kończyn dolnych, lub zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu^d, z objawami, takimi jak: - rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub - pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub - porażenie VI nerwu czaszkowego, lub - tarcza zastoinowa, lub - triada Cushinga.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO. Podać deksametazon: <i>U pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg:</i> Podawać deksametazon 8 mg/dawkę w 3 dawkach/dobę do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można też rozważyć dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg na dobę przez 3 dni; zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <i>U pacjentów o masie ciała < 45 kg:</i> Podawać deksametazon w całkowitej dawce dobowej wynoszącej co najmniej 0,2–0,4 mg/kg mc./dobę do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można też rozważyć dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 30 mg/kg mc./na dobę (maksymalnie 1 000 mg/dobę) w podzielonych dawkach przez 3 dni; zmniejszać dawkę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu dalszej oceny i leczenia. Rozważyć stosowanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię.

Zastosować ocenę ICE – encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego – u pacjentów w wieku ≥ 12 lat

Zastosować narzędzie oceny CAPD – (ang. Cornell Assessment of Paediatric Delirium) – u pacjentów w wieku < 12 lat. Szczegółowe informacje dotyczące oceny CAPD, patrz Lee et al., 2019.

^a W oparciu o wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) z 2019 r. dotyczące oceny ICANS

^b Postępowanie zależy od najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^c Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę ICE, należy wziąć pod uwagę:

orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (odlicza w dół od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4. ICANS) = 0 punktów.

^d Nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^e Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub równoważnych produktów leczniczych.

* Wyniki pomiędzy 1–8 mogą oznaczać brak zaburzeń, stopień 1. lub stopień 2. ICANS i muszą być połączone z oceną kliniczną.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia są ograniczone. Obecnie dostępne dane dotyczące dzieci przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Produkt BLINCYTO jest przeznaczony do podawania dożylnego.

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

Produkt BLINCYTO należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin. Pompa powinna być programowalna, zamykana, nieelastomerowa i posiadać alarm.

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

Gotowy do podania roztwór do infuzji BLINCYTO należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

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

Gotowy do podania roztwór do infuzji BLINCYTO należy podawać przez cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek o średnicy porów 0,2 mikrometra.

Ważne informacje: nie wolno przepłukiwać linii infuzyjnej używanej do podawania produktu BLINCYTO, zwłaszcza przy zmianie worków infuzyjnych. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Podczas podawania produktu BLINCYTO przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał.

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

Zmiana worków infuzyjnych

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaburzenia neurologiczne, w tym ICANS

Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia), w tym ICANS, występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem BLINCYTO.

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

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

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

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

Pacjenci z zespołem Downa mogą być narażeni na zwiększone ryzyko napadów drgawkowych podczas leczenia produktem BLINCYTO; przed rozpoczęciem stosowania produktu BLINCYTO u tych pacjentów należy rozważyć profilaktykę napadów drgawkowych.

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

Zakażenia

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

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

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

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

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

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

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

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

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

Zespół rozpadu guza

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

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

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

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

Zapalenie trzustki

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

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

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

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

Nawrót bez ekspresji antygenu CD19

U pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO zgłaszano ALL z komórek prekursorowych linii B bez ekspresji antygenu CD19. Należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę ekspresji antygenu CD19 podczas badania szpiku kostnego.

Konwersja ALL w ostrą białaczkę szpikową (AML)

Konwersja ALL w AML była rzadko zgłaszana w przypadku pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO, włączając tych bez nieprawidłowości immunofenotypowych i/lub cytogenetycznych stwierdzonych przy wstępnej diagnozie. Wszystkich pacjentów z nawrotem należy monitorować pod kątem wystąpienia AML.

Szczepienia ochronne

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

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

Zapobieganie ciąży

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

Błędne podanie leku

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w czasie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka.

W konsekwencji, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1 045).

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (22,6%), zaburzenia neurologiczne (12,2%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (9,1%), zespół uwalniania cytokin (2,7%) i zespół rozpadu guza (0,8%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (70,8%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (41,4%), reakcje związane z infuzją (33,4%), ból głowy (32,7%), nudności (23,9%), niedokrwistość (23,3%), małopłytkowość (21,6%), obrzęk (21,4%), neutropenia (20,8%), gorączka neutropeniczna (20,4%), biegunka (19,7%), wymioty (19,0%), wysypka (18,0%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (17,2%), kaszel (15,0%), zakażenia bakteryjne (14,1%), drżenie (14,1%), zespół uwalniania cytokin (13,8%), leukopenia (13,8%), zaparcia (13,5%), obniżenie poziomu immunoglobulin (13,4%), zakażenia wirusowe (13,3%), niedociśnienie (13,0%), ból pleców (12,5%), dreszcze (11,7%), ból brzucha (10,6%), tachykardia (10,6%), bezsenność (10,4%), bóle kończyn (10,1%) i zakażenia grzybicze (9,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1 045). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne ^{a, b} Zakażenia wirusowe ^{a, b} Zakażenia ^b - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone ^{a, b}	Posocznica Zapalenie płuc Zakażenia grzybicze ^{a, b}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość ¹ Neutropenia ² Małopłytkowość ³ Leukopenia ⁴	Leukocytoza ⁵ Limfopenia ⁶	Limfadenopatia Histiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ^a	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne ^a	Bezsenność ¹⁸	Stan splątania ¹⁸ Dezorientacja ¹⁸	
Zaburzenia układu nerwowego ^a	Ból głowy ¹⁸ Drżenie ¹⁸	Encefalopatia ¹⁸ Afazja ¹⁸ Parestezje ¹⁸ Drgawki ¹⁸ Zaburzenia poznawcze ¹⁸ Osłabienie pamięci Zawroty głowy ¹⁸ Senność ¹⁸ Niedoczulica ¹⁸ Uszkodzenie nerwu czaszkowego ^b Ataksja ¹⁸ Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	Zaburzenia mowy ¹⁸
Zaburzenia serca	Tachykardia ⁷		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ⁸ Nadciśnienie ⁹	Zaczerwienienie twarzy	Zespół przeziakania włosniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Kaszel produktywny Niewydolność oddechowa Świszczący oddech	Duszność wysiłkowa Ostra niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty Zaparcie Ból brzucha		Zapalenie trzustki ^a
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia ^{a, 10}	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹¹		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból kończyny	Ból kości	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹² Dreszcze Obrzęk ¹³	Ból w klatce piersiowej ¹⁴ Ból	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^{a, 15} Obniżenie poziomu immunoglobulin ¹⁶	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ¹⁷		

^a Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

^b Określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 23.0)

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

¹ Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi.

² Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.

³ Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.

⁴ Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek.

⁵ Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.

⁶ Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.

⁷ Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej, tachykardii, tachykardii przedsionkowej i tachykardii komorowej.

⁸ Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.

⁹ Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.

¹⁰ Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.

¹¹ Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki świądowej, wysypki w miejscu założenia cewnika, wysypki krostkowej, wysypki narządów płciowych, wysypki grudkowej i wysypki pęcherzykowej.

¹² Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.

¹³ Obrzęk odnosi się do obrzęku szpiku kostnego, obrzęku okołoooczodołowego, obrzęku powiek, obrzęku oczu, obrzęku ust, obrzęku twarzy, obrzęku miejscowego, obrzęku uogólnionego, obrzęku, obrzęku obwodowego, obrzęku w miejscu infuzji, obrzęku nerek, obrzęku moszny, obrzęku narządów płciowych, obrzęku płuc, obrzęku krtani, obrzęku naczynioruchowego, obrzęku wokół ust i obrzęku limfatycznego.

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

¹⁵ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego, poprawa wyników testów czynnościowych wątroby oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz.

¹⁶ Obniżenie poziomu immunoglobulin odnosi się do obniżenia poziomu immunoglobulin G we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin A we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin M we krwi, obniżenia poziomu globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz obniżonego poziomu immunoglobulin.

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

¹⁸ Działania niepożądane mogą reprezentować ICANS.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia neurologiczne, w tym ICANS

U 66,0% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) wystąpiło przynajmniej jedno neurologiczne działanie niepożądane (w tym zaburzenia psychiczne), głównie związane z OUN. Ciężkie neurologiczne działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 . obserwowano odpowiednio u 11,6% i 12,1% pacjentów, przy czym ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były encefalopatia, drżenie, afazja, i stan splątania. Zaburzenia neurologiczne były w większości (80,5%) odwracalne i ustępowały po przerwaniu podawania produktu BLINCYTO. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Zareportowano jeden przypadek śmiertelnej encefalopatii w jednoramiennym badaniu klinicznym wczesnej fazy II.

Występowanie zaburzeń neurologicznych zgłoszono u 62,2% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (n = 45). Ciężkie zaburzenia neurologiczne i zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 13,3% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia.

Występowanie zaburzeń neurologicznych zgłoszono u 71,5% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (n = 137), przy czym u 22,6% pacjentów były one ciężkie. Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 16,1% i 2,2% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B.

Zaburzenia neurologiczne zgłoszono u 61,2% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 28,6% i 2,0% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

ICANS, w tym ICANS stopnia 3. i wyższego, zgłaszano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Najczęstszymi objawami klinicznymi ICANS były: stan splątania, afazja, dezorientacja, zmieniony stan świadomości, dyzartria, encefalopatia, napady drgawek, zmiany stanu psychicznego, senność i dysgrafia.

Obserwowany czas do wystąpienia ICANS wahał się od 0 do 299 dni, przy czym większość ICANS wystąpiła w ciągu pierwszych trzech tygodni.

Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych i ICANS opisano w punkcie 4.2.

Zakażenia

Wśród pacjentów leczonych produktem BLINCYTO zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia ≥ 4 .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych [np. poliomawirusem (BK)] u osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, u których stopień sprawności według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł < 2 .

Zakażenia zgłoszono u 34,7% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 28,6% i 10,2% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

Postępowanie kliniczne w przypadku zakażeń opisano w punkcie 4.4.

Zespół uwalniania cytokin

U 14,7% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) występował zespół uwalniania cytokin. Występowanie ciężkich reakcji w postaci zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,4% pacjentów, przy czym czas do wystąpienia reakcji wynosił średnio 2 dni.

Występowanie zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 8,9% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (n = 45), przy czym u 2,2% pacjentów był on ciężki. Nie zgłoszono występowania zdarzeń stopnia ≥ 3 . ani ≥ 4 .

Występowanie zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,9% pacjentów dorosłych z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (n = 137). Występowanie działań niepożądanych stopnia 3. i działań ciężkich zgłoszono po równo u 1,5% pacjentów dorosłych z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B; nie zgłoszono występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 4 .

Zespół uwalniania cytokin zgłoszono u 15,6% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 4,1% i 0,7% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

Zespół przesiąkania włósniczek zaobserwowano u jednego pacjenta spośród dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w badaniu klinicznym fazy II i u jednego pacjenta spośród dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w badaniu klinicznym fazy II. U żadnego z dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia nie zaobserwowano występowania zespołu przesiąkania włósniczek w badaniu klinicznym fazy II. Zespół przesiąkania włósniczek zgłoszono u 1 (0,7%) pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, któremu produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147); było to zdarzenie stopnia 3.

Postępowanie kliniczne w przypadku zespołu uwalniania cytokin opisano w punkcie 4.4.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U 22,4% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz związane z tym objawy przedmiotowe i podmiotowe. Ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane

stopnia ≥ 3 . (takie jak: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) obserwowano odpowiednio u 1,5% i 13,6% pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 4 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia produktem BLINCYTO.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłoszono u 17,8% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia ($n = 45$), przy czym u 2,2% pacjentów było ono ciężkie. Występowanie zdarzeń stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 13,3% i 6,7% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłoszono u 12,4% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B ($n = 137$). Występowanie zdarzeń stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 8,0% i 4,4% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłoszono u 15,6% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią ($N = 147$). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . i stopnia ≥ 4 . zgłoszono odpowiednio u 8,8% i 2,7% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

Zasadniczo, hepatologiczne działania niepożądane utrzymywały się krótko i szybko ustępowały, często pomimo kontynuacji leczenia produktem BLINCYTO.

Postępowanie kliniczne w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych opisano w punkcie 4.4.

Zapalenie trzustki

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

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w dwóch otwartych badaniach: jednoramiennym badaniu fazy I/II (MT103-205) oraz randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy III (20120215).

Badanie MT103-205 dotyczyło zwiększania/oceny dawki u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B w jednoramiennym badaniu fazy I/II

dotyczącym zwiększania/oceny dawki (badanie MT103-205), w którym 70 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 17 lat leczono z zastosowaniem zalecanej dawki i sposobu dawkowania.

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

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

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

Po podaniu dawki większej niż zalecana w badaniu MT103-205 odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza, patrz punkt 4.4.

Produkt BLINCYTO oceniano również u dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w randomizowanym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III (badanie 20120215), w którym 54 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat leczono z zastosowaniem zalecanego sposobu dawkowania dla wysokiego ryzyka pierwszego nawrotu ALL z komórek prekursorowych linii B. Profil bezpieczeństwa produktu BLINCYTO w badaniu 20120215 jest zgodny z profilem bezpieczeństwa w badanej populacji dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B.

Inne szczególne grupy pacjentów

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

U leczonych produktem BLINCYTO pacjentów w wieku podeszłym z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej może występować większe ryzyko wystąpienia hipogammaglobulinemii w porównaniu z pacjentami młodszymi. U pacjentów w wieku podeszłym w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się monitorowanie poziomu immunoglobulin.

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

Immunogenność

W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną u mniej niż 2% pacjentów leczonych produktem BLINCYTO wynik testów na obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi był dodatni. U pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko blinatumomabowi, większość wykazywała aktywność neutralizującą *in vitro*. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie lub nawrotową ALL leczonych blinatumomabem nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko blinatumomabowi.

Tworzenie się przeciwciał przeciwko blinatumomabowi może wpływać na farmakokinetykę produktu BLINCYTO.

Ogółem całość dowodów klinicznych potwierdza konkluzję, iż obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi nie jest wskaźnikiem jakiegokolwiek wpływu klinicznego na bezpieczeństwo czy skuteczność produktu BLINCYTO.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała z lekiem. Kod ATC: L01FX07.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

U większości pacjentów podczas leczenia dawką $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ lub $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dobę}$ liczba obwodowych limfocytów B gwałtownie się zmniejszała do niewykrywalnego poziomu. Nie wykazano ponownego wzrostu liczby obwodowych limfocytów B w trwającym 2 tygodnie okresie przerwy (bez leku) pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia blinatumomabem. Niepełne zmniejszenie liczby limfocytów B obserwowano w przypadku podawania leku w dawkach wynoszących $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ i $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ oraz u nielicznych osób nieodpowiadających na leczenie wyższymi dawkami.

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia

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

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

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej BLINCYTO lub 1 z 4 wyszczególnionych a priori, wybranych przez badacza, standardowo stosowanych schematów chemioterapii. Randomizacja była stratyfikowana względem wieku (< 35 lat lub ≥ 35 lat), uprzedniego leczenia ratunkowego (tak lub nie) oraz uprzedniego allogenicznego HSCT (tak lub nie), jak oceniono w czasie uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu. Obie badane grupy były zrównoważone pod względem danych demograficznych i charakterystyki początkowej pacjentów (patrz Tabela 7).

Tabela 7. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa w badaniu fazy III (badanie TOWER)

Parametr	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
Wiek		
Mediana, lata (min, max)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Średnia, lata (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 lat, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)

Parametr	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
Upřednie leczenie ratunkowe	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)
Upřednie alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Stopień sprawności w skali ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Status oporności - n (%)		
Pierwotna oporność	46 (17,0)	27 (20,1)
Oporność na leczenie ratunkowe	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksymalny odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku - n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

alloHSCT = allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku kostnego

SOC = leczenie standardowe

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

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

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

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia

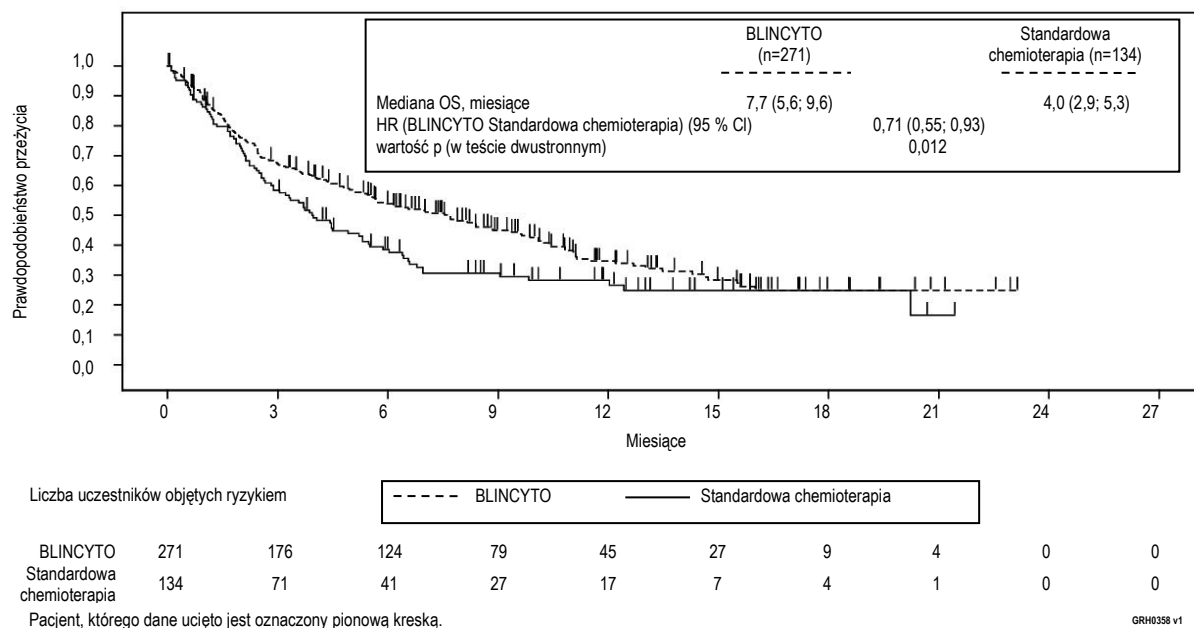


Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (badanie TOWER)

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

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

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

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

^c CRi (remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność $\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby i niepełną odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi $> 100\ 000/\text{mikrolitr}$ lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $> 1\ 000/\text{mikrolitr}$].

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

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

^f Pacjenci, którzy osiągnęli CR/CRh*/CRi z przeprowadzoną oceną MRD po rozpoczęciu badania.

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

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

Produkt BLINCYTO był również oceniany w wieloośrodkowym, otwartym jednoramiennym badaniu fazy II u 189 pacjentów (badanie MT103-211). Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (pacjenci, u których wystąpił nawrót po pierwszej remisji utrzymującej się przez ≤ 12 miesięcy w przypadku pierwszej terapii ratującej lub nawrót albo choroba oporna na leczenie po pierwszej terapii ratującej, lub nawrót w ciągu 12 miesięcy

po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) i posiadający $\geq 10\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym).

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

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

Tabela 9. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (badanie MT103-211)

	n (%) n = 189	95% CI
Remisja całkowita (CR) ¹ /Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopojezy (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%]
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych ³	17 (9,0%)	[5,3% – 14,0%]
Remisja częściowa ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby ⁵ (RFS) w przypadku CR/CRh*	5,9 miesiąca	[od 4,8 do 8,3 miesiąca]
Całkowity czas przeżycia	6,1 miesiąca	[od 4,2 do 7,5 miesiąca]

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

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

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

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

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

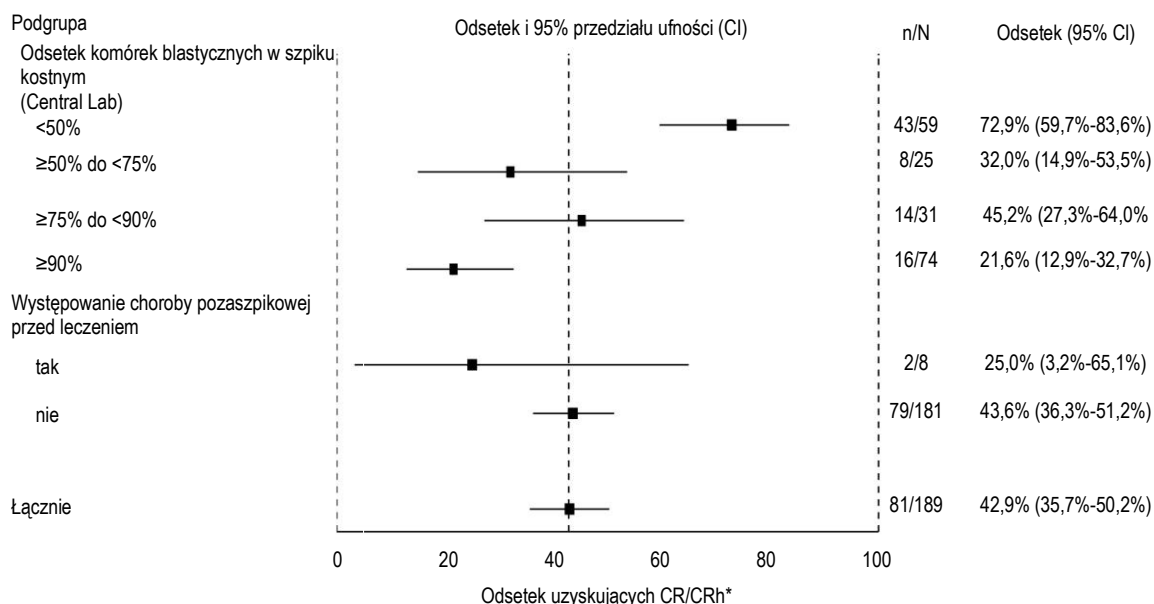
W określonej wcześniej analizie rozpoznawczej stwierdzono również odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) (zdefiniowaną jako MRD na podstawie wyniku oznaczeń metodą PCR $< 1 \times 10^{-4}$) u 60 spośród 73 pacjentów z CR/CRh* (82,2%) zakwalifikowanych do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

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

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

U pacjentów z najbardziej rozległymi zmianami nowotworowymi, zidentyfikowanych na podstawie początkowego odsetka komórek blastycznych w szpiku kostnym ($\geq 90\%$) wciąż wykazywano znaczącą kliniczną odpowiedź na leczenie, przy czym odsetek CR/CRh* wyniósł u nich 21,6% (95% CI: 12,9 – 32,7) (patrz Rysunek 2). Najlepiej na leczenie produktem BLINCYTO odpowiadali pacjenci z mniej rozległymi zmianami nowotworowymi ($< 50\%$), a odsetek CR/CRh* wynosił u nich 72,9% (95% CI: 59,7 – 83,6).

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



n = liczba pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia w określonej podgrupie.

N = całkowita liczba pacjentów w określonej podgrupie.

Istnieje ograniczona ilość danych na temat pacjentów z późnym, pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B, definiowanym jako nawrót po upływie ponad 12 miesięcy od pierwszej remisji lub ponad 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu

macierzystych komórek krwiotwórczych podczas pierwszej remisji. W badaniach klinicznych fazy II 88,9% (8/9) pacjentów z późnym pierwszym nawrotem choroby, jak zdefiniowano w indywidualnych badaniach, uzyskało CR/CRh* w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia; 62,5% (6/9) uzyskało odpowiedź MRD, a u 37,5% (3/9) wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI: 3,1 - niemożliwe do oszacowania).

W randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy III (badanie TOWER) u 70% (7/10) pacjentów po przeszczepieniu, z późnym pierwszym nawrotem choroby leczonych produktem BLINCYTO uzyskano CR/CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia w porównaniu z 20% (1/5) pacjentów, u których stosowano standardową chemioterapię. U 50% (5/10) w porównaniu z 0% (0/5) uzyskano odpowiedź na poziomie MRD, a u 20% (2/10) w porównaniu z 40% (2/5) po leczeniu wykonano allogeniczne HSCT. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,6 miesiąca (95% CI: 5,5 — niemożliwe do oszacowania) w grupie przyjmującej produkt BLINCYTO i 5,3 miesiąca (95% CI: 1,1 — niemożliwe do oszacowania) w grupie leczonej standardową chemioterapią.

Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia u pacjentów dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby, jednoramiennym badaniu wielośrodkowym fazy II (badanie ALCANTARA). Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 18 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia nawrotową lub oporną na leczenie co najmniej jednym inhibitorem kinaz tyrozynowych drugiej albo późniejszej generacji BĄDŹ nietolerujący leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych drugiej generacji i nietolerujący leczenia imatynibem w postaci metanosulfonianu albo z białaczką oporną na leczenie tym produktem leczniczym.

Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, a następnie 28 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę wynoszącą 28 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ podawano począwszy od dnia 1. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Grupa leczona składała się z 45 pacjentów, którym podano przynajmniej jedną infuzję dożylną produktu BLINCYTO; średnio pacjent otrzymał 2,2 cyklu (patrz Tabela 10 z danymi demograficznymi i charakterystyką wyjściową pacjentów).

Tabela 10. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu fazy II (badanie ALCANTARA)

Parametr	BLINCYTO (n = 45)
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	55 (23, 78)
Średnia, lata (SD)	52,8 (15)
Od ≥ 65 lat do < 75 lat, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 lat, n (%)	2 (4,4)
Mężczyźni, n (%)	24 (53,3)
Rasa, n (%)	
Azjatycka	1 (2,2)
Czarna (Afroamerykanie)	3 (6,7)
Inna	2 (4,4)
Kaukaska	39 (86,7)

Parametr	BLINCYTO (n = 45)
Występowanie nawrotów, n (%)	
Uprzednie leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Uprzednie leczenie ratunkowe	31 (61,9)
Uprzednie alloHSCT ^b	20 (44,4)
Odsetek blastów w szpiku ^c , n (%)	
Od ≥ 50% do < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

^a Liczba pacjentów z niepowodzeniem leczenia ponatynibem = 23 (51,1%)

^b alloHSCT = allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku kostnego

^c Wartości oceniane w laboratorium centralnym

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek remisji całkowitych/remisji całkowitych z częściową regeneracją hematopojezy (CR/CRh*) odnotowanych w ciągu 2 cykli leczenia produktem BLINCYTO. U szesnastu z 45 pacjentów (35,6%) uzyskano CR/CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia. Spośród 16 pacjentów z CR/CRh* uzyskaną w ciągu 2 pierwszych cykli 12 z 14 pacjentów (85,7%) z CR i 2 z 2 pacjentów (100%) z CRh* uzyskało także całkowitą odpowiedź MRD (patrz Tabela 11.)

U dwóch pacjentów uzyskano CR w kolejnych cyklach, w związku z czym odsetek CR wyniósł łącznie 35,6% (16/45; 95% CI: 21,9–51,2). U pięciu spośród 16 (31,3%) pacjentów wykonano allogeniczny HSCT po uzyskaniu CR/CRh* po leczeniu produktem BLINCYTO.

Tabela 11. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (badanie ALCANTARA)

	n = 45
Remisja całkowita (CR) ^a /Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopojezy (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]
Szpic hipoplastyczny lub aplastyczny bez komórek blastycznych (bez CRi) ^d , n (%) [95% CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Remisja częściowa ^e , n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Całkowita odpowiedź na poziomie MRD ^f , n (%) [95% CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Mediana czasu przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) ^g w przypadku CR/CRh* [95% CI]	6,7 miesiąca [4,4 do NE ^h]
Mediana całkowitego czasu przeżycia [95% CI]	7,1 miesiąca [5,6 do NE ^h]

^a CR zdefiniowano jako obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 100 000/μl i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 1 000/μl].

^b CRh* zdefiniowano jako obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz częściową odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 50 000/μl i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 500/μl].

^c CRi (remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby i niepełną odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 100 000/mikrolitr lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 1 000/mikrolitr].

^d Szpic hipoplastyczny lub aplastyczny bez komórek blastycznych zdefiniowano jako obecność ≤ 5% komórek blastycznych, brak oznak choroby i niedostateczną odnowę liczby komórek krwi obwodowej: płytki krwi ≤ 50 000/μl i (lub) ANC ≤ 500/μl.

^e Częściową remisję zdefiniowano jako obecność 6% do 25% komórek blastycznych w szpiku kostnym ze zmniejszeniem ich odsetka co najmniej o 50% w stosunku do wartości początkowej.

^f Całkowitą odpowiedź na poziomie MRD zdefiniowano jako brak wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej potwierdzony z użyciem oznaczenia o czułości co najmniej 10^{-4} .

^g Nawrót choroby zdefiniowano jako nawrót hematologiczny (większa niż 5% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym po CR) lub nawrót pozaszpikowy.

^h NE = niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable).

U pacjentów z bardziej rozległymi zmianami nowotworowymi, zidentyfikowanych na podstawie początkowego odsetka komórek blastycznych w szpiku kostnym ($\geq 50\%$), wciąż wykazywano znaczącą klinicznie odpowiedź na leczenie, przy czym odsetek CR/CRh* wyniósł u nich 26,5% (95% CI: 12,9–44,4). Najlepiej na leczenie produktem BLINCYTO odpowiadali pacjenci z mniej rozległymi zmianami nowotworowymi ($< 50\%$), a odsetek CR/CRh* wynosił u nich 63,6% (95% CI: 30,8–89,1). U pacjentów z wysoką liczbą krwinek białych w krwi obwodowej ($\geq 3,0 \times 10^9/L$) odsetek odpowiedzi wynosił 27,3% (95% CI: 10,7–50,2), natomiast u pacjentów z niższą liczbą krwinek białych ($< 3,0 \times 10^9/L$) 43,5% (95% CI: 23,2–65,5).

Wyniki leczenia w nadających się do oceny podgrupach (np. status mutacji, liczba uprzednich terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych, status po uprzednim HSCT i nawrót bez uprzedniego HSCT) były zasadniczo spójne z wynikami populacji ogólnej. Odsetek odpowiedzi w przypadku pacjentów z mutacją T315I, mutacjami innego typu lub dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi miał wartość zbliżoną do wartości odsetka odpowiedzi u pacjentów bez tego typu mutacji bądź nieprawidłowości.

Minimalna choroba resztkowa w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO u dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B oceniono w prowadzonym metodą otwartej próby, jednoramiennym badaniu wieloośrodkowym fazy II (badanie BLAST). Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat bez uprzedniego HSCT, którym podano co najmniej 3 schematy standardowego leczenia indukcyjnego ostrej białaczki limfoblastycznej i u których wystąpiła remisja całkowita (zdefiniowana jako obecność $< 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnożłonnych $\geq 1\,000/\text{mikrolitr}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\text{mikrolitr}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$) oraz brak odpowiedzi molekularnej lub nawrót molekularny (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$), patrz Tabela 12. Występowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD) określano w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) o czułości co najmniej 10^{-4} w oparciu o lokalne analizy wykonywane w ośrodku. Poziomy MRD potwierdzało następnie laboratorium centralne za pomocą badań PCR. Ostateczną interpretację wyników MRD wykonywano w oparciu o wytyczne konsorcjum EuroMRD.

Tabela 12. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu MRD (badanie BLAST)

Parametr	BLINCYTO (n = 116)
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	45 (18; 76)
Średnia, lata (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 lat, n (%)	15 (12,9)
Mężczyźni, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Azjatycka	1 (0,9)
Inna (mieszana)	1 (0,9)
Kaukaska	102 (87,9)
Nieznana	12 (10,3)

Parametr	BLINCYTO (n = 116)
Występowanie nawrotów, n (%)	
Pacjenci w pierwszej remisji całkowitej	75 (64,7)
Pacjenci w drugiej remisji całkowitej	39 (33,6)
Pacjenci w trzeciej remisji całkowitej	2 (1,7)
Początkowy poziom MRD*, 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)
Wartość poniżej dolnego progu oznaczenia ilościowego	5 (4,3)
Wartość nieznana	2 (1,7)

* Wartość oceniona w laboratorium centralnym w oznaczeniu o czułości wynoszącej co najmniej 10^{-4}

Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. Pacjentom podawano produkt BLINCYTO w stałych dawkach 15 mikrogramów/m² pc./dobę (odpowiednik zalecanej dawki 28 mikrogramów/dobę) podczas wszystkich cykli leczenia. Pacjenci otrzymywali maksymalnie 4 cykle leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Grupa leczona składała się ze 116 pacjentów, którym podano przynajmniej jedną infuzję dożylną produktu BLINCYTO; średnio pacjent otrzymał 1,8 cyklu (zakres: od 1 do 4).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na poziomie MRD w ciągu jednego cyklu leczenia produktem BLINCYTO. Całkowitą odpowiedź MRD po jednym cyklu leczenia uzyskało osiemdziesięciu ośmiu ze 113 (77,9%) pacjentów poddawanych ocenie; patrz Tabela 13. U dwóch uczestników uzyskano całkowitą odpowiedź na poziomie MRD po 1 dodatkowym cyklu leczenia produktem BLINCYTO. Odsetki odpowiedzi MRD według wieku i poziomu MRD w podgrupach na etapie początkowym były spójne z wynikami populacji ogólnej. Czas przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia po 18 miesiącach, oceniany w momencie HSCT lub chemioterapii po leczeniu produktem BLINCYTO wynosił 54% (33%, 70%). Czas przeżycia bez nawrotu choroby po 18 miesiącach, nieoceniany w momencie HSCT lub chemioterapii po leczeniu produktem BLINCYTO wynosił 53% (44%, 62%).

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (badanie BLAST)

Całkowita odpowiedź na poziomie MRD ^a , n/N (%), [95% CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1-85,1]
Wiek ≥ 65 lat	12/15 (80,0) [51,9-95,7]
Pacjenci w pierwszej remisji całkowitej	60/73 (82,2) [71,5-90,2]
Pacjenci w drugiej remisji całkowitej	27/38 (71,1) [54,1-84,6]
Pacjenci w trzeciej remisji całkowitej	1/2 (50,0) [1,3-98,7]
Długość trwania odpowiedzi na poziomie MRD [95% CI]	17,3 miesiąca [12,6-23,3]

^a Całkowitą odpowiedź na poziomie MRD zdefiniowano jako brak wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej potwierdzony z użyciem oznaczenia o czułości co najmniej 10^{-4} .

^b Grupa poddana pełnej analizie pierwszorzędownego punktu końcowego obejmowała 113 pacjentów (97,4%; 113/116).

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji

Skuteczność produktu BLINCYTO w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży oceniano w badaniach E1910 i 20120215. Wyniki skuteczności z badania E1910 opisano poniżej, a badania z

udziałem dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych opisano w punkcie dotyczącym populacji dzieci i młodzieży.

W badaniu E1910 (20129152) bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO oceniano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy III u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Kwalifikujący się pacjenci otrzymali chemioterapię indukcyjną. Po indukcji pacjenci z całkowitą remisją hematologiczną (CR) lub CR z częściową odnową liczby komórek krwi obwodowej (CRi) kontynuowali badanie i otrzymywali chemioterapię intensyfikującą. Po zakończeniu terapii intensyfikującej 286 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt BLINCYTO naprzemiennie z chemioterapią konsolidującą (n = 152) lub samą standardową chemioterapią konsolidującą (n = 134). Schematy chemioterapii zastosowane w badaniu E1910 opierały się na protokole UKALL12/ECOG2993. Każda grupa otrzymywała leczenie podtrzymujące przez łączny czas trwania leczenia wynoszący 2,5 roku po rozpoczęciu intensyfikacji. Randomizację stratyfikowano według poziomu MRD (ujemny poziom MRD definiowano jako $< 1 \times 10^{-4}$), wieku (< 55 lat w porównaniu do ≥ 55 lat), statusu CD20, stosowania rytuksymabu i planowanego allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*, SCT).

Leczenie w ramach badania w grupie produktu BLINCYTO składało się z 4 cykli podawania blinatumomabu i 4 cykli chemioterapii w poniższej sekwencji. Obejmowało ono 2 cykle podawania produktu BLINCYTO (każdy cykl obejmował 28 mikrogramów/dobę produktu BLINCYTO podawanego w ciągłym wlewie dożylnym przez 28 dni, z 14-dniową przerwą w leczeniu pomiędzy cyklami), po których następowały 3 cykle chemioterapii konsolidującej, trzeci cykl podawania produktu BLINCYTO, po którym następował dodatkowy cykl chemioterapii konsolidującej, a następnie czwarty cykl podawania produktu BLINCYTO. W analizie post hoc obejmującej pacjentów, którzy nie otrzymali HSCT, zaobserwowano liczbowo dłuższe przeżycie całkowite u pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle w porównaniu z 1–2 cyklami podawania produktu BLINCYTO w pierwszej linii konsolidacji. Pacjenci otrzymali średnio 3,04 cyklu leczenia produktem BLINCYTO. Jeśli pacjent miał otrzymać allogeniczne SCT, zdecydowanie zalecano, aby pacjenci zrandomizowani do grupy blinatumomabu otrzymali oba cykle leczenia blinatumomabem przed przystąpieniem do allogenicznego SCT. Grupa otrzymująca leczenie standardowe w badaniu otrzymała 4 cykle chemioterapii konsolidującej. Pacjenci w każdej grupie otrzymali tę samą liczbę cykli i dawek chemioterapii konsolidującej. Pacjenci, których zrandomizowano do grupy otrzymującej leczenie standardowe, mogli przystąpić do allogenicznego SCT lub do chemioterapii konsolidującej.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były podobne między grupami leczenia. Informacje dotyczące danych demograficznych i charakterystyki podano w Tabeli 14.

Tabela 14. Dane demograficzne i charakterystyka (E1910)

Parametr	Grupa otrzymująca produkt BLINCYTO (N = 152)		Grupa otrzymująca SOC ^a (N = 134)	
	Z minimalną chorobą resztkową (N = 40)	Bez minimalnej choroby resztkowej (N = 112)	Z minimalną chorobą resztkową (N = 22)	Bez minimalnej choroby resztkowej (N = 112)
Wiek				
Średnia, lata (min., maks.)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
Mężczyźni, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	

Parametr	Grupa otrzymująca produkt BLINCYTO (N = 152)		Grupa otrzymująca SOC ^a (N = 134)	
	Z minimalną chorobą resztkową (N = 40)	Bez minimalnej choroby resztkowej (N = 112)	Z minimalną chorobą resztkową (N = 22)	Bez minimalnej choroby resztkowej (N = 112)
Rasa, n (%)				
Indiańska lub rdzenni mieszkańcy Alaski	2 (1,3)		1 (0,7)	
Azjatycka	4 (2,6)		2 (1,5)	
Czarna (lub Afroamerykanie)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Pochodzenia hiszpańskiego (lub Latynosi)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych mieszkańców Wysp Pacyfiku	1 (0,7)		0 (0,0)	
Kaukaska	117 (77,0)		110 (82,1)	
Otrzymali allogeniczne SCT ^b , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Średnia liczba cykli podawania produktu BLINCYTO u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne SCT ^b , n (cykle)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Średnia liczba cykli podawania produktu BLINCYTO u pacjentów, którzy nie otrzymali allogenicznego SCT ^b , n (cykle)	21 (2,90)	89 (3,30)		

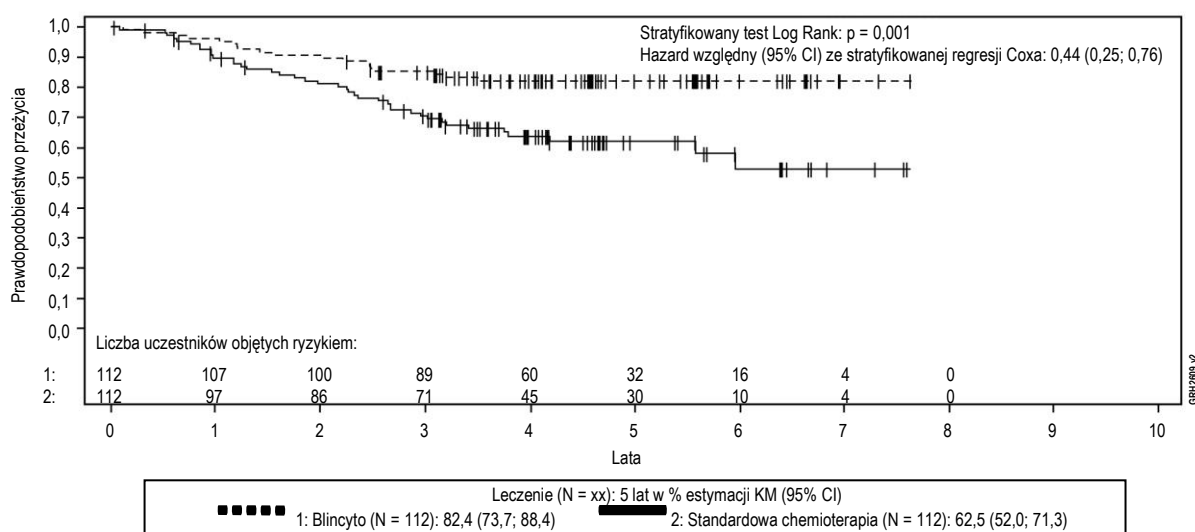
^a SOC = leczenie standardowe.

^b allogeniczne SCT = allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia (OS) pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej oraz OS i RFS u pacjentów z minimalną chorobą resztkową.

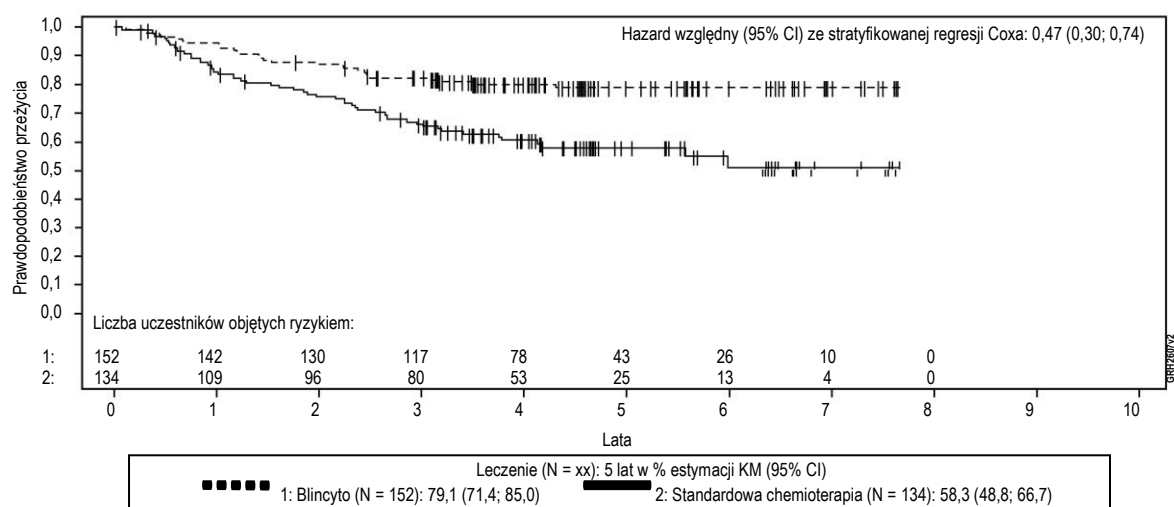
Badanie wykazało poprawę w zakresie OS i RFS. Stratyfikowane współczynniki ryzyka i OS oraz RFS w estymacji Kaplana-Meiera u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej, z minimalną chorobą resztkową i u wszystkich pacjentów łącznie, niezależnie od statusu minimalnej choroby resztkowej, przedstawiono w Tabeli 15. Wykres Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej przedstawia Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla OS u wszystkich pacjentów, bez względu na status minimalnej choroby resztkowej, przedstawia Rysunek 4.

Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji) (E1910)



SOC = leczenie standardowe, KM = Kaplan-Meier, CI = przedział ufności, N = liczba pacjentów poddana analizie, ocenzone wskazane pionową kreską.

Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia łącznie pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji) (E1910)



SOC = leczenie standardowe, KM = Kaplan-Meier, CI = przedział ufności, N = liczba pacjentów poddana analizie, ocenzone wskazane pionową kreską.

Tabela 15. Całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej i z minimalną chorobą resztkową (E1910)

	Grupa otrzymująca produkt BLINCYTO	Grupa otrzymująca SOC
Bez minimalnej choroby resztkowej		
Liczba pacjentów	112	112
Mediana czasu obserwacji (lata) ^{a, b}	4,5	4,5
Całkowity czas przeżycia		
5 lat w estymacji KM (%) [95% CI]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Hazard względny [95% CI] ^c	0,44 [0,25; 0,76]	
Wartość p	0,003	
Czas przeżycia bez nawrotu choroby		
5 lat w estymacji KM (%) [95% CI]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Hazard względny [95% CI] ^d	0,53 [0,32; 0,88]	
Z minimalną chorobą resztkową		
Liczba pacjentów	40	22
Mediana czasu obserwacji (lata) ^{e, b}	4,6	5,0
Całkowity czas przeżycia		
5 lat w estymacji KM (%) [95% CI]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Hazard względny [95% CI] ^f	0,40 [0,14; 1,12]	
Czas przeżycia bez nawrotu choroby		
5 lat w estymacji KM (%) [95% CI]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Hazard względny [95% CI] ^g	0,37 [0,13; 1,03]	
Łącznie bez minimalnej choroby resztkowej i z minimalną chorobą resztkową		
Liczba pacjentów	152	134
Mediana czasu obserwacji (lata) ^{a, b, e}	4,5	4,5
Całkowity czas przeżycia		
5 lat w estymacji KM (%) [95% CI]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Hazard względny [95% CI] ^f	0,47 [0,30; 0,74]	
Czas przeżycia bez nawrotu choroby		
5 lat w estymacji KM (%) [95% CI]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Hazard względny [95% CI] ^g	0,53 [0,35; 0,81]	

Pełna grupa poddana analizie obejmuje wszystkich zrandomizowanych lub przydzielonych pacjentów, których oceniono w laboratorium centralnym jako bez minimalnej choroby resztkowej lub z minimalną chorobą resztkową po chemioterapii indukcyjnej i intensyfikującej. CI = przedział ufności. Czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) jest obliczany od momentu randomizacji lub rejestracji do nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Całkowity czas przeżycia (OS) jest obliczany od momentu randomizacji lub rejestracji do zgonu z dowolnej przyczyny.

„Z minimalną chorobą resztkową” zdefiniowano jako wartość MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$, a „bez minimalnej choroby resztkowej” zdefiniowano jako wartość MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

^a Lata są obliczane jako dni od daty randomizacji do daty zdarzenia/cenzury podzielone przez 365,25.

^b Czas do cenzurowania mierzy czas obserwacji obliczony poprzez odwrócenie wskaźnika stanu dla cenzury i zdarzeń.

^c Szacunkowy hazard względny uzyskano z modelu stratyfikowanej regresji Coxa. Hazard względny wynoszący $< 1,0$ wskazuje na niższy średni wskaźnik zgonów i dłuższy czas przeżycia pacjentów w grupie otrzymującej produkt BLINCYTO w porównaniu z pacjentami w grupie SOC.

^d Szacunkowy hazard względny uzyskano z modelu stratyfikowanej regresji Coxa. Hazard względny wynoszący < 1,0 wskazuje na niższą średnią częstość zdarzeń i dłuższy czas przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów w grupie otrzymujące produkt BLINCYTO w porównaniu z pacjentami w grupie SOC.

^e Lata są obliczane jako dni od daty randomizacji lub rejestracji do daty zdarzenia/cenzury podzielone przez 365,25.

^f Szacunkowy hazard względny uzyskano z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa. Hazard względny wynoszący < 1,0 wskazuje na niższy średni wskaźnik zgonów i dłuższy czas przeżycia pacjentów w grupie otrzymujące produkt BLINCYTO w porównaniu z pacjentami w grupie SOC.

^g Szacunkowy hazard względny uzyskano z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa. Hazard względny wynoszący < 1,0 wskazuje na niższą średnią częstość zdarzeń i dłuższy czas przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów w grupie otrzymujące produkt BLINCYTO w porównaniu z pacjentami w grupie SOC.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO ustalono u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w dwóch otwartych badaniach: jednoramiennym badaniu fazy I/II (MT103-205) oraz randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy III (20120215).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO w porównaniu ze standardową chemioterapią konsolidującą oceniono w randomizowanym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu (badanie 20120215). Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku od 28 dni do 18 lat w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, z obecnością < 25% komórek blastycznych w szpiku. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zostali zdefiniowani zgodnie z kryteriami IntReALL. Pacjenci ze znaczącymi klinicznie, nieprawidłowymi zmianami w OUN wymagającymi leczenia (np. niestabilna padaczka) lub z oznakami aktualnego zajęcia OUN przez ALL zostali wykluczeni z badania. Pacjenci zostali włączeni do badania i zrandomizowani po indukcji i 2 schematach chemioterapii konsolidującej.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej BLINCYTO lub trzeci schemat standardowej chemioterapii konsolidującej (konsolidacja wysokiego ryzyka 3, ang. High-risk consolidation 3, HC3). Pacjenci w grupie leczonej BLINCYTO otrzymali jeden cykl leczenia produktem BLINCYTO za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 15 mikrogramów/m² pc./dobę przez 4 tygodnie (maksymalna dawka dobową nie mogła przekraczać 28 mikrogramów/dobę). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Randomizacja była stratyfikowana względem wieku (< 1 roku, od 1 roku do 9 lat i > 9 lat), stanu szpiku kostnego określonego pod koniec drugiego schematu chemioterapii konsolidującej oraz poziomu MRD określonego pod koniec indukcji (< 5% komórek blastycznych przy poziomie MRD < 10⁻³, < 5% komórek blastycznych przy poziomie MRD ≥ 10⁻³ oraz ≥ 5% i < 25% komórek blastycznych). Obie badane grupy były zrównoważone pod względem danych demograficznych i charakterystyki początkowej pacjentów (patrz Tabela 16). Żaden z uczestników nie był wcześniej poddany HSCT.

Tabela 16. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu 20120215

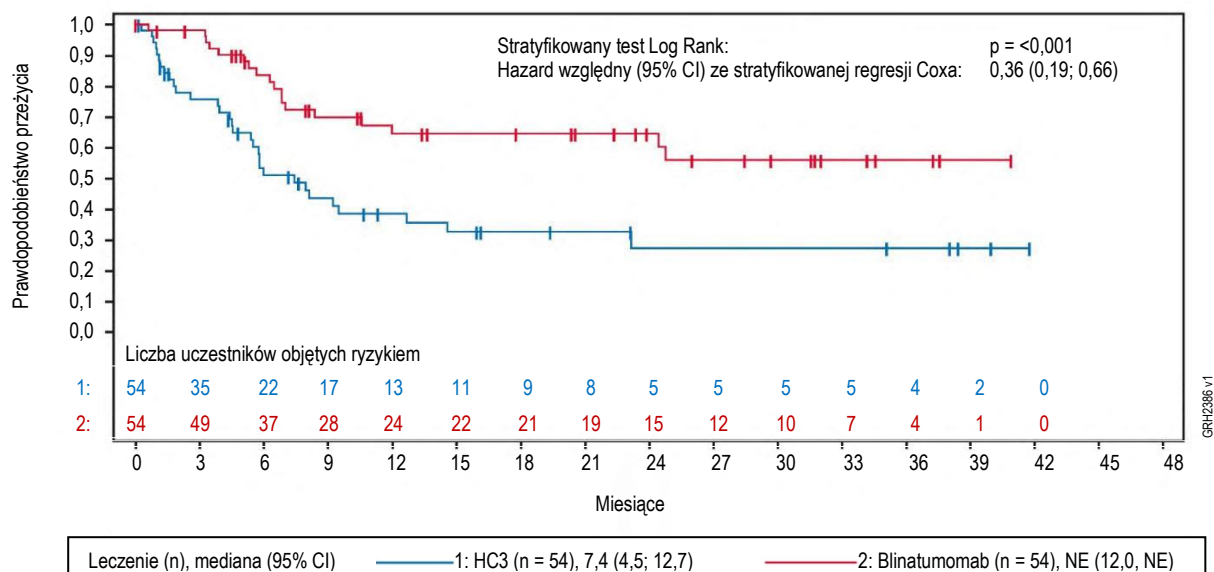
Parametr	BLINCYTO (n = 54)	Standardowa chemioterapia (n = 54)
Wiek, n (%)		
< 1 rok	0 (0,0)	0 (0,0)
od 1 roku do 9 lat	39 (72,2)	38 (70,4)
od ≥ 10 do 18 lat	15 (27,8)	16 (29,6)
Mężczyźni, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)

Parametr	BLINCYTO (n = 54)	Standardowa chemioterapia (n = 54)
Rasa, n (%)		
Indiańska lub rdzennych mieszkańców Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)
Azjatycka	1 (1,9)	3 (5,6)
Czarna (Afroamerykanie)	0 (0,0)	3 (5,6)
Rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych mieszkańców Wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
Inna	3 (5,6)	5 (9,3)
Kaukaska	50 (92,6)	43 (79,6)
Występowanie i rodzaj wszelkich nieprawidłowości genetycznych n (%)		
nie	34 (63,0)	29 (53,7)
tak	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidia	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploidia	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/rearanżacja MLL	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)
Inna	9 (16,7)	10 (18,5)
Choroba pozaszpikowa w momencie nawrotu, n (%)		
nie	44 (81,5)	40 (74,1)
tak	10 (18,5)	14 (25,9)
Cytomorfologia, n (%)		
< 5% komórek blastycznych	54 (100,0)	51 (94,4)
≥ 5% i < 25% komórek blastycznych	0 (0,0)	2 (3,7)
≥ 25% komórek blastycznych	0 (0,0)	0 (0,0)
Nieemożliwe do oceny	0 (0,0)	1 (1,9)
Wartość MRD oznaczona metodą PCR, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Czas od pierwszej diagnozy do nawrotu choroby (miesiąc), n (%)		
< 18 miesięcy	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 miesięcy i ≤ 30 miesięcy	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 miesięcy	3 (5,6)	4 (7,4)

N = liczba pacjentów poddana analizie; n = liczba pacjentów z zarejestrowanymi danymi; MRD = minimalna choroba resztkowa; PCR = łańcuchowa reakcja polimerazy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS). W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę EFS u pacjentów leczonych produktem BLINCYTO w porównaniu ze standardową chemioterapią konsolidującą. Wyniki leczenia w podgrupach (np. wiek, zmiany nowotworowe / poziom MRD, czas od pierwszej diagnozy do nawrotu choroby) były ogólnie zgodne z wynikami w populacji ogólnej. Wyniki skuteczności z analizy pierwotnej pochodzące z badania 20120215 przedstawiono na Rysunku 5 i w Tabeli 17.

Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od zdarzeń



CI = przedział ufności, HC3 = konsolidacja wysokiego ryzyka 3, N = liczba pacjentów poddana analizie, NE = niemożliwe do oceny.

Tabela 17. Wyniki skuteczności u dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (badanie 20120215)

	BLINCYTO (n = 54)	Standardowa chemioterapia (n = 54)
Czas przeżycia wolny od zdarzeń ^a		
Zdarzenia (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, miesiące [95% CI]	NE ^b [12,0; NE ^b]	7,4 [4,5; 12,7]
Hazard względny [95% CI] ^c	0,36 [0,19; 0,66]	
Wartość p ^d	< 0,001	
Całkowity czas przeżycia		
Liczba zgonów (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Szacunkowa wartość (%) po 36 miesiącach [95% CI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Hazard względny [95% CI] ^{e,d}	0,43 [0,18; 1,01]	
Wartość p ^{e,f}	0,047	
Odpowiedź MRD ^g		
Liczba odpowiedzi MRD, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
Wartość p ^{f,i}	< 0,001	

Uwaga: wyniki skuteczności z analizy pierwotnej (data zakończenia zbierania danych: 17 lipca 2019 r.)

^a Czas EFS liczono od momentu randomizacji do dnia wystąpienia nawrotu choroby lub zmian nowotworowych obejmujących $\geq 5\%$ i $< 25\%$ komórek blastycznych po uzyskaniu remisji całkowitej (CR), nieuzyskaniu CR po zakończeniu leczenia, wystąpieniu wtórnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.

^b NE = niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable).

^c W oparciu o stratyfikowany model Coxa.

^d Zaktualizowany hazard względny dla OS (data zakończenia zbierania danych: 14 września 2020 r.) wynosił 0,33 (95% CI: od 0,15 do 0,72).

^e Wartość p uzyskano przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank.

^f Punkt końcowy nie został formalnie zbadany. Wartość p nie została skorygowana o wielokrotność.

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

^h n1: liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD po uzyskaniu wyjściowej MRD $\geq 10^{-4}$ lub $< 10^{-4}$;

n2: liczba ocenianych pacjentów.

ⁱ Wartość p uzyskano z zastosowaniem testu Cochra-Mantela-Haenszela.

Całkowita mediana czasu obserwacji dla EFS wyniosła 51,9 miesiąca (95% CI: 47,2; 62,1). U pacjentów przyjmujących standardową chemioterapię konsolidującą (blok HC3) 5-letni EFS w estymacji Kaplana-Meiera wyniósł 27,6% (95% CI: 16,2; 40,3) w porównaniu z 57,8% (95% CI: 42,5; 70,4) u pacjentów przyjmujących produkt BLINCYTO, a hazard względny (95% CI) wyniósł 0,35 (0,20; 0,61).

Mediana czasu obserwacji dla OS wyniosła 55,2 miesiąca dla całej populacji i była podobna między leczonymi grupami. 5-letni czas w estymacji Kaplana-Meiera OS wyniósł 41,4% (95% CI: od 26,3 do 55,9) w grupie przyjmującej standardową chemioterapię konsolidującą (blok HC3) i 78,4% (95% CI: od 64,2 do 87,4) w grupie przyjmującej produkt BLINCYTO, a hazard względny (95% CI) wyniósł 0,33 (0,16; 0,66). Mediana czasu do przeszczepu wyniosła 1,7 miesiąca (zakres: od 1 do 4 miesięcy) w grupie HC3 i 1,9 miesiąca (zakres: od 1 do 3 miesięcy) w grupie przyjmującej produkt BLINCYTO.

Liczbowo wyższą częstość przeprowadzania procedury alloHSCT po rozpoczęciu badania odnotowano w grupie przyjmującej produkt BLINCYTO w porównaniu z grupą HC3; 82,5% uczestników (47 z 57) w grupie HC3 i 94,4% uczestników (51 z 54) w grupie przyjmującej produkt BLINCYTO. W grupie HC3 39 z 57 pacjentów (68,4%) otrzymało przeszczep w okresie całkowitej remisji, podczas gdy w grupie przyjmującej produkt BLINCYTO 51 z 54 pacjentów (94,4%) otrzymało przeszczep w okresie całkowitej remisji.

W okresie 100 dni po przeszczepie śmiertelność osiągnęła wartość 3,9% (95% CI: od 1,0 do 14,8) w grupie przyjmującej BLINCYTO i 5,1% (95% CI: od 1,3 do 19,0) w grupie przyjmującej standardową chemioterapię konsolidującą (blok HC3). Mediana czasu do zgonu w estymacji Kaplana-Meiera wyniosła 1558,0 dni w grupie HC3 (95% CI: od 431,0 dni do NE) i nie została osiągnięta w grupie przyjmującej blinatumomab (95% CI: NE; NE).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność BLINCYTO oceniano również w prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniu w jednej grupie u 93 pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (z drugim lub kolejnym nawrotem w szpiku kostnym, z nawrotem w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allogenicznym HSCT albo oporną na inne leczenie i również z obecnością $> 25\%$ komórek blastycznych w szpiku) (badanie MT103-205). Było to badanie dwuczęściowe; część mająca ustalić dawkę służyła określeniu odpowiedniego schematu dawkowania, a w następnej części, oceniającej skuteczność zastosowano taki schemat dawkowania w jednej badanej grupie.

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

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

U 20 z 70 pacjentów (28,6%) uzyskano CR/CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, a u 17 z 20 (85%) już w 1. cyklu. U czterech pacjentów uzyskano status M1 szpiku kostnego, lecz nie spełnili oni kryterium morfologii krwi obwodowej w CR ani CRh*. U 11 z 20 pacjentów (55%), u których uzyskano CR/CRh*, wykonano allogeniczne HSCT. Odnotowano, że CR/CRh* u pacjentów poniżej 2. roku życia wyniosło 40,0% (4/10), u pacjentów w wieku od 2 do 6 lat – 30,0% (6/20), a u pacjentów od 7. do 17. roku życia – 25,0% (10/40). U trzech pacjentów poniżej 1. roku życia, opornych na wcześniejsze leczenie i bez wykonanego wcześniej allogenicznego HSCT, zastosowano jeden cykl leczenia produktem BLINCYTO w dawce 5-15 mikrogramów/m² pc./dobę. U żadnego z tych 3 pacjentów poniżej 1. roku życia nie uzyskano CR/CRh*; u jednego choroba się pogłębiła (OS 2,3 miesiąca), a u 2 pacjentów nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (OS odpowiednio 1,1 miesiąca i 8,7 miesiąca). Działania niepożądane odnotowane u niemowląt były podobne do tych stwierdzanych w całej grupie pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzieży). Wyniki dotyczące skuteczności: patrz Tabela 18.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B (badanie 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%]
Pełna odpowiedź na poziomie MRD przy 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]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) ^e przy CR/CRh [*] [95% CI]	6,8 miesiąca [2,2 do 12,0 miesięcy]
Całkowity czas przeżycia [95% CI]	7,5 miesiąca [4,0 do 11,8 miesięcy]
Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT ^f	
n/n (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^a CR zdefiniowano jako stadium M1 szpiku kostnego (obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym), brak krążących komórek blastycznych lub postaci pozaszpikowej choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 100 000/mikrolitr i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 1 000/mikrolitr] i brak nawrotu w ciągu 28 dni.

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

^c Pełna odpowiedź MRD. Brak wykrywalnych oznak komórek białaczkowych w badaniu PCR i cytometrii przepływowej

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

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

^f Uwzględniono wyłącznie pacjentów z HSCT w remisji CR/CRh^{*} (bez leków przeciwbiałaczkowych podanych przed HSCT).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że u dorosłych pacjentów farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 90 µg/m²/dobę (co odpowiada w przybliżeniu dawce 9-162 µg/dobę). Po podaniu leku w ciągłej infuzji stężenie stanu stacjonarnego w surowicy krwi (C_{ss}) osiągnęte było w ciągu jednego dnia i nie zmieniało się z upływem czasu. Wzrost średnich wartości C_{ss} był mniej więcej proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek. W przypadku stosowania dawek klinicznych wynoszących 9 mikrogramów/dobę i 28 mikrogramów/dobę w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej

białaczki limfoblastycznej średnia wartość C_{ss} wynosiła odpowiednio 228 (SD 356) pg/ml i 616 (SD 537) pg/ml. Farmakokinetyka blinatumomabu u pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B była podobna do występującej u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Farmakokinetyka blinatumomabu w fazie konsolidacji u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, w tym u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną oraz z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej, była podobna do występującej u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną.

Dystrybucja

Szacunkowa średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) wynosiła 5,27 (SD 4,37) L po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji dożylniej.

Metabolizm

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

Eliminacja

Szacunkowa średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji u pacjentów otrzymujących lek podczas badań klinicznych wyniosła 3,10 (SD 2,94) l/godz. Średni okres półtrwania produktu wynosił 2,20 (SD 1,34) godziny. W przypadku podawania blinatumomabu w badanych dawkach klinicznych tylko niewielka (pomijalna) ilość leku wydalana była z moczem.

Szczególne populacje

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce blinatumomabu w zależności od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, statusu chromosomu Philadelphia lub łagodnych (bilirubina całkowita $\leq$ górnej granicy normy [GGN] i AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolne stężenie AspAT) bądź umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $>$ 1,5 do $3 \times$ GGN i dowolne stężenie AspAT). Powierzchnia ciała (od 0,4 do 2,9 m²) wpływa na farmakokinetykę blinatumomabu, co uzasadnia dawkowanie na podstawie powierzchni ciała u pacjentów o masie ciała $<$ 45 kg.

Zaburzenia czynności nerek

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

W analizach farmakokinetycznych wykazano mniej więcej dwukrotną różnicę średnich wartości klirensu blinatumomabu między pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności a osobami z prawidłową czynnością nerek. Stwierdzono jednak znaczną zmienność międzyosobniczą (CV% do 98,4%), a wartości klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mieściły się zasadniczo w takim samym zakresie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, w związku z czym nie przewiduje się znaczącego klinicznie wpływu czynności nerek na wyniki leczenia. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę blinatumomabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens blinatumomabu oceniano na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z prawidłową

czynnością wątroby według kryteriów zdefiniowanych przez National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w klirensie blinatumomabu między pacjentami z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę blinatumomabu.

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że u dzieci i młodzieży farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 30 mikrogramów/m² pc./dobę. W zalecanych dawkach 5 i 15 mikrogramów/m² pc./dobę w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B średnie (SD) stężenie stanu stacjonarnego (C_{ss}) wynosiło odpowiednio 162 (179) i 533 (392) pg/ml. Średnia oszacowana (SD) objętość dystrybucji (V_z), klirens (CL) i biologiczny okres półtrwania (t_{1/2,z}) wynosiły odpowiednio 4,14 (3,32) l/m², 1,65 (1,62) l/godz./m² pc. i 2,14 (1,44) godziny.

Farmakokinetyka blinatumomabu w fazie konsolidacji u dzieci i młodzieży z ALL z komórek prekursorowych linii B, w tym u pacjentów z pierwszym nawrotem ALL z komórek prekursorowych linii B, była podobna do występującej u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Trehaloza dwuwodna
Lizyny chlorowodorek
Polisorbat 80 (E433)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

Roztwór stabilizujący

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Lizyny chlorowodorek
Polisorbat 80 (E433)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

5 lat

Roztwór po rekonstytucji

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

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

Rozcieńczony roztwór (przygotowany w worku infuzyjnym)

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Przygotowanie w warunkach aseptycznych

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

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

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

Inne instrukcje

- Produkt BLINCYTO nadaje się do użycia z workami infuzyjnymi/kasetami pompy infuzyjnej wykonanymi z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Po zakończeniu infuzji wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie roztworu do infuzji

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

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

Rozpuścić BLINCYTO w wodzie do wstrzykiwań. Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstrukcji fiolek BLINCYTO.

Do napełniania cewnika do infuzji dożylnych należy używać wyłącznie roztworu znajdującego się w worku zawierającym przygotowany KOŃCOWY roztwór BLINCYTO do infuzji. Nie napełniać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Rekonstytucja BLINCYTO

1. Określić liczbę fiolek BLINCYTO potrzebnych do podania dawki i czas trwania infuzji.
2. Za pomocą strzykawki rozpuścić BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu stanowiący zawartość każdej fiołki w 3 ml wody do wstrzykiwań. Skierować wodę wzdłuż ścianek fiołki BLINCYTO, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
 - **Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstytucji produktu BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu.**
 - Po dodaniu wody do wstrzykiwań do proszku do sporządzania koncentratu otrzymuje się w sumie 3,08 ml roztworu produktu BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 µg/ml.
3. Wymieszać zawartość, delikatnie obracając fiołkę, aby nie dopuścić do powstania piany.
 - **Nie potrząsać.**
4. Podczas rekonstytucji i przed przygotowaniem worka infuzyjnego sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie zawiera zanieczyszczeń stałych. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty.
 - **Nie używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.**

Przygotowanie worka infuzyjnego z produktem BLINCYTO

Sprawdzić przepisaną dawkę i czas trwania infuzji dla każdego worka infuzyjnego z produktem BLINCYTO. Aby zminimalizować błędy, do przygotowania worka infuzyjnego z produktem BLINCYTO, **naależy używać określonych objętości opisanych w tabelach 19 i 20.**

- *Tabela 19: pacjenci o masie ciała większej lub równej 45 kg*
 - *Tabela 20: pacjenci o masie ciała mniejszej niż 45 kg*
1. Należy użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml fabrycznie napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zazwyczaj zawierającego od 265 do 275 ml roztworu.
 2. W celu stabilizacji zawartości worka infuzyjnego, za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny 5,5 ml roztworu stabilizującego do worka infuzyjnego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Pozostałość roztworu stabilizującego należy wyrzucić.
 3. Za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO do worka infuzyjnego zawierającego roztwór do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztwór stabilizujący. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany.
 - Informacje na temat określonych objętości produktu BLINCYTO po rekonstytucji można znaleźć w Tabeli 19 dotyczącej pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg.
 - Informacje na temat określonych objętości produktu BLINCYTO po rekonstytucji można znaleźć w Tabeli 20 dotyczącej pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg (dawka oparta na pc.).
 - Fiołkę z nieużytym roztworem BLINCYTO po rekonstytucji należy wyrzucić.
 4. Usunąć powietrze z worka. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia ambulatoryjnej pompy infuzyjnej.
 5. W warunkach aseptycznych podłączyć do worka infuzyjnego cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrometra. Należy upewnić się, że cewnik do infuzji dożylnych jest zgodny z pompą infuzyjną.
 6. **Przygotować zestaw do przetoczeń, używając wyłącznie roztworu w worku zawierającym gotowy do podania KONCOWY roztwór BLINCYTO do infuzji dożylnych.**
 7. Jeśli produkt nie zostanie użyty od razu, przechowywać go w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Tabela 19. Dla pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego

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

Tabela 20. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m ²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
24 godziny	5 mikrogramów/m ² pc./dobę	10 ml/godzinę	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 godziny	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	10 ml/godzinę	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

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m ²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
48 godzin	5 mikrogramów/m ² pc./dobę	5 ml/godzinę	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 godzin	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	5 ml/godzinę	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

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
72 godziny	5 mikrogramów/m² pc./dobę	3,3 ml/godzinę	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 godziny	15 mikrogramów/m² pc./dobę	3,3 ml/godzinę	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

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
96 godzin	5 mikrogramów/m² pc./dobę	2,5 ml/godzinę	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 godzin	15 mikrogramów/m² pc./dobę	2,5 ml/godzinę	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

pc. = powierzchnia ciała

*Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO w przypadku pc. mniejszej niż 0,4 m².

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/15/1047/001

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

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

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

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

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

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

Program edukacyjny ma na celu poinformowanie o ważnych zagrożeniach związanych z produktem BLINCYTO, a mianowicie o zespole neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że po omówieniu i uzgodnieniu z właściwymi organami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym lek BLINCYTO jest dopuszczony do obrotu:

- wszystkie pielęgniarki, które mają opiekować się pacjentami leczonymi produktem BLINCYTO, otrzymają broszurę edukacyjną dla pielęgniarek opisaną poniżej;
- wszyscy pacjenci/opiekunowie otrzymają:
- Materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów/opiekunów
- Kartę pacjenta

Kluczowe elementy, które należy uwzględnić

Materiały edukacyjne przeznaczone dla pielęgniarek powinny mieć postać broszury lub interaktywnego narzędzia internetowego, w zależności od ustaleń z NCA, i zawierać następujące kluczowe elementy:

- Opis systemu oceny ICE na potrzeby klasyfikacji ICANS, działania, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia objawów ICANS;
- Opis systemu oceny CAPD na potrzeby klasyfikacji ICANS w populacji dzieci i młodzieży, działania, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia objawów ICANS;
- Informacje o konieczności poinformowania pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i aby kontaktowali się z lekarzem/pielęgniarką w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych.

Materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów (i opiekunów) powinny zawierać następujące najważniejsze elementy:

- Opis procedury podawania produktu BLINCYTO
- Opis głównych przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów ICANS oraz podkreślenie znaczenia niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego lub pielęgniarki w razie wystąpienia objawów
- Zalecenia dla pacjentów dotyczące powstrzymania się od prowadzenia pojazdów w czasie stosowania produktu BLINCYTO

Karta pacjenta powinna zawierać następujące najważniejsze elementy:

- Ostrzeżenie dla członków fachowego personelu medycznego zajmujących się pacjentem w dowolnych okolicznościach, w tym także w nagłych przypadkach, dotyczące stosowania produktu BLINCYTO przez pacjenta
- Opis najważniejszych objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin oraz ICANS
- Opis sytuacji, w których należy zwrócić się o pilną pomoc lekarską lub o pomoc w nagłych wypadkach, w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin lub ICANS
- Dane kontaktowe lekarza ordynującego
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

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

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): Badanie 20150136: badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu oraz skuteczności, użytkowania i metod leczenia stosowanych w praktyce klinicznej*.	Q12025

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

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): Badanie 20180130: badanie obserwacyjne mające na celu dalsze scharakteryzowanie długoterminowego bezpieczeństwa produktu BLINCYTO, w tym aspektów rozwojowych, HSCT i wtórnego nowotworu złośliwego u dzieci i młodzieży z białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B leczonych blinatumomabem lub chemioterapią, u których następnie dokonano przeszczepienia*.	Q42038

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

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, lizyny chlorowodorek, polisorbát 80 (E433) i sodu wodorotlenek.
Roztwór stabilizujący: kwas cytrynowy jednowodny (E330), lizyny chlorowodorek, polisorbát 80 (E433), sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy wstrząsać roztworu po rekonstytucji.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1047/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

BLINCYTO 38,5 µg proszek do sporządzania koncentratu

Blinatumomab

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z ROZTWÓREM STABILIZUJĄCYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Roztwór stabilizujący.
BLINCYTO

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

10 ml

6. INNE

Należy dodać wyłącznie do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

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

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

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze także następujące materiały edukacyjne:
 - Broszurę edukacyjną dla pacjentów i opiekunów, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, z którymi należy się zapoznać przed przyjęciem leku BLINCYTO oraz podczas stosowania leku BLINCYTO.
 - Kartę dla pacjenta z danymi kontaktowymi zespołu medycznego oraz informacją, kiedy należy kontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką. Kartę dla pacjenta należy zawsze mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

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

Lek BLINCYTO stosowany jest w leczeniu osób dorosłych, dzieci i młodych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Ostra białaczka limfoblastyczna jest nowotworem krwi, w którym dochodzi do niekontrolowanego rozrostu krwinek białych zwanych limfocytami B. Działanie leku polega na umożliwieniu układowi immunologicznemu organizmu atakowania i niszczenia tych nieprawidłowych krwinek białych. Lek BLINCYTO stosowany jest w przypadku nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej lub braku odpowiedzi na uprzednie leczenie (tj. w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej).

Stosuje się go także u pacjentów dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których nadal występuje niewielka liczba komórek nowotworowych po uprzednim leczeniu (tj. w przypadku minimalnej choroby resztkowej).

Lek BLINCYTO stosuje się również w terapii konsolidującej. Terapia konsolidująca ostrej białaczki limfoblastycznej to faza leczenia następująca po wstępnej fazie terapii. Jej celem jest dalsza eliminacja

wszelkich pozostałych komórek białaczkowych, które mogą być nadal obecne po wstępnej fazie leczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BLINCYTO

Kiedy nie stosować leku BLINCYTO

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli w trakcie przyjmowania leku BLINCYTO u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nowe objawy, w tym między innymi którekolwiek z wymienionych niżej objawów, ponieważ może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia i modyfikacja dawki:

- działanie na układ nerwowy pacjenta. Objawy obejmują splątanie, obniżenie czujności lub trudności w mówieniu i (lub) pisaniu. Niektóre z nich mogą być objawami poważnej reakcji immunologicznej o nazwie „zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)”.
- jeśli u pacjenta pojawiają się dreszcze, drżenie lub wrażenie gorąca; ponieważ mogą to być objawy zakażenia, należy zmierzyć temperaturę ze względu na możliwość wystąpienia gorączki.
- jeśli u pacjenta podczas infuzji wystąpi reakcja w postaci zawrotów głowy, zasłabnięcia, bliskiego omdlenia, nudności, obrzęku twarzy, problemów z oddychaniem, świszczącego oddechu lub wysypki.
- jeśli u pacjenta wystąpi ostry i nieustępujący ból brzucha, któremu mogą towarzyszyć lub nie, nudności i wymioty, gdyż mogą to być objawy poważnego lub mogącego zakończyć się zgonem stanu, zwanego zapaleniem trzustki.

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

Pacjenci z zespołem Downa mogą być narażeni na zwiększone ryzyko napadów drgawkowych podczas leczenia lekiem BLINCYTO i mogą otrzymać leki przeciwdrgawkowe przed rozpoczęciem leczenia lekiem BLINCYTO.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenia związane ze stosowaniem leku BLINCYTO u dzieci poniżej 1. roku życia są ograniczone.

Lek BLINCYTO a inne leki

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Zapobieganie ciąży

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek BLINCYTO zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w czasie 24-godzinnej infuzji, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Sposób podawania leku BLINCYTO

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

Lek BLINCYTO będzie podawany dożylnie nieprzerwanie przez 4 tygodnie za pomocą pompy infuzyjnej (jest to 1. cykl leczenia). Po tym czasie nastąpi dwutygodniowa przerwa, w czasie której infuzja nie będzie podawana. Cewnik dożylny będzie założony na stałe w czasie każdego cyklu leczenia. Lekarz prowadzący ustali, kiedy należy zmieniać worki infuzyjne z lekiem BLINCYTO. Worki mogą być zmieniane codziennie, ale nie rzadziej niż co 4 dni. Infuzja może być podawana z większą lub mniejszą prędkością, zależnie od częstości wymiany worków.

Czas trwania leczenia lekiem BLINCYTO

Lek BLINCYTO zazwyczaj podawany jest w 2 cyklach leczenia w przypadku nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej lub w 1 cyklu leczenia w przypadku minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej. Jeśli pacjent odpowie na to leczenie, lekarz może podjąć decyzję o podaniu maksymalnie 3 dodatkowych cykli leczenia.

Jeśli pacjent ma ostrą białaczkę limfoblastyczną i otrzymuje lek BLINCYTO w ramach terapii konsolidującej, lekarz ustali, ile cykli leczenia lekiem BLINCYTO należy podać.

Liczba cykli leczenia oraz dawka podana pacjentowi będzie zależała od tolerancji leczenia i odpowiedzi na lek BLINCYTO. Lekarz powie pacjentowi, jak długo będzie trwało leczenie. Leczenie może być także przerwane w zależności od tego, jak lek BLINCYTO będzie tolerowany przez pacjenta.

Czas pobytu w szpitalu

W przypadku nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej zaleca się pozostanie pacjenta przez pierwszych 9 dni w pierwszym cyklu leczenia i 2 pierwszych dni drugiego cyklu w szpitalu lub klinice pod nadzorem lekarza albo pielęgniarki mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

W przypadku minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej zaleca się pozostanie pacjenta w ciągu 3 pierwszych dni w pierwszym cyklu leczenia i 2 pierwszych dni w kolejnych cyklach leczenia w szpitalu lub klinice pod nadzorem lekarza albo pielęgniarki, mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej i stosowania leku BLINCYTO w ramach terapii konsolidującej zaleca się pozostanie pacjenta przez 3 pierwsze dni w pierwszym cyklu leczenia i 2 pierwsze dni drugiego cyklu w szpitalu lub klinice pod nadzorem lekarza albo pielęgniarki mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Jeżeli u pacjenta występują lub występowały problemy neurologiczne zaleca się, aby leczenie przez pierwszych 14 dni było prowadzone w warunkach szpitalnych. Po pierwszym pobycie w szpitalu lekarz ustali z pacjentem, czy możliwe jest dalsze leczenie w domu. Pielęgniarka może zmieniać worki infuzyjne w trakcie leczenia.

Ilość podawanego leku BLINCYTO

W przypadku nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej i jeśli masa ciała pacjenta jest większa lub równa 45 kilogramów, zalecana dawka początkowa w pierwszym cyklu leczenia wynosi 9 mikrogramów na dobę przez 1 tydzień. Lekarz może następnie podjąć decyzję o zwiększeniu dawki do 28 mikrogramów na dobę w 2., 3. i 4. tygodniu leczenia. Jeśli lekarz stwierdzi, że pacjent powinien otrzymać więcej cykli podawania leku BLINCYTO, w pompie zostanie ustawiony wlew dawki 28 mikrogramów na dobę przez wszystkie kolejne cykle leczenia.

Jeśli masa ciała wynosi mniej niż 45 kg, zalecana dawka początkowa w pierwszym cyklu leczenia zostanie ustalona w oparciu o masę ciała i wzrost. Przez pierwszy tydzień podawania leku BLINCYTO w pompie będzie ustawiona infuzja dawki 5 mikrogramów/m² pc./dobę. Dawkę podawaną w infuzji należy zwiększyć do 15 mikrogramów/m² pc./dobę na tydzień 2, 3 i 4, w zależności od odpowiedzi na leczenie lekiem BLINCYTO. Jeśli lekarz stwierdzi, że pacjent powinien otrzymać więcej cykli leku BLINCYTO, w pompie zostanie ustawiona infuzja dawki 15 mikrogramów/m² pc./dobę przez wszystkie kolejne cykle leczenia. Pacjent może nie odczuć różnicy między dawką podaną w pierwszym tygodniu pierwszego cyklu a zwiększoną dawką podawaną przez resztę pierwszego cyklu i kolejne cykle.

W przypadku minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej i masy ciała pacjenta wynoszącej co najmniej 45 kilogramów dawka leku BLINCYTO będzie wynosić 28 mikrogramów na dobę przez wszystkie cykle leczenia. Jeśli masa ciała pacjenta jest mniejsza niż 45 kilogramów, w pompie zostanie ustawiona infuzja dawki 15 mikrogramów/m² pc./dobę w zależności od masy ciała i wzrostu przez wszystkie cykle leczenia.

W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej i otrzymywania leku BLINCYTO w ramach terapii konsolidującej oraz masy ciała wynoszącej co najmniej 45 kilogramów dawka leku BLINCYTO będzie wynosić 28 mikrogramów na dobę przez wszystkie cykle leczenia. Jeśli masa ciała pacjenta jest mniejsza niż 45 kilogramów, w pompie zostanie ustawiona infuzja dawki 15 mikrogramów/m² pc./dobę w zależności od masy ciała i wzrostu przez wszystkie cykle leczenia.

Leki podawane przed każdym cyklem leczenia lekiem BLINCYTO

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

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem BLINCYTO i w jego trakcie pacjentowi może zostać podana chemioterapia we wstrzyknięciu dokanałowym (wstrzyknięcie do przestrzeni otaczającej rdzeń kręgowy i mózg), aby zapobiec nawrotowi ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. W przypadku pytań dotyczących leczenia należy zwrócić się do lekarza.

Cewnik naczyniowy do infuzji

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

Pompa infuzyjna i zestaw do przetoczeń

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

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

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

Do innych działań niepożądanych zalicza się:

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

- zakażenia krwi, w tym bakteryjne, wirusowe lub inne rodzaje zakażeń;
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki [neutropenia (z gorączką), leukopenia], zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie liczby płytek krwi;
- objawy w postaci gorączki, obrzęku, dreszczy, obniżenia lub podwyższenia ciśnienia krwi i obecności płynu w płucach, które mogą mieć ciężką postać (zespół uwalniania cytokin);
- bezsenność; bóle głowy, drgawki (lub drżenie). Mogą to być objawy problemów neurologicznych związanych ze stanem nazywanym zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).
- przyspieszenie akcji serca (tachykardia);
- niskie ciśnienie tętnicze;
- wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie);
- kaszel;
- nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha;
- wysypka;
- ból pleców, bóle kończyn;

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

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

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

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

- nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (histiocytoza hemofagocytarna);
- obrzęk węzłów chłonnych (limfadenopatia);
- gorączka, obrzęk, dreszcze, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia krwi i obecność płynu w płucach, które mogą mieć ciężką postać i spowodować śmierć (kaskada cytokinowa);
- stan, w którym dochodzi do przesączania się płynu z drobnych naczyń krwionośnych do organizmu (zespół przeziąkania włósniczek);
- trudności w mówieniu i (lub) pisaniu. Mogą to być objawy problemów neurologicznych związanych ze stanem nazywanym zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

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

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (anemia), zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (leukopenia);
- gorączka;
- reakcje związane z infuzją, do których można zaliczyć obrzęk twarzy, niskie ciśnienie krwi, wysokie ciśnienie krwi (reakcja związana z infuzją);

- zwiększenie masy ciała;
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BLINCYTO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nieotwarte fiolki:

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

Roztwór po rekonstytucji (roztwór BLINCYTO):

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

Rozcieńczony roztwór (przygotowany worek infuzyjny):

Wymiana worków infuzyjnych w domu:

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BLINCYTO

- Substancją czynną leku jest blinatumomab. Każda fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu. Po dodaniu wody do wstrzykiwań otrzymuje się roztwór blinatumomabu o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 mikrograma/ml.
- Pozostałe składniki proszku to: kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, lizyny chlorowodorek, polisorbata 80 (E433) i sodu wodorotlenek.

- Roztwór stabilizujący zawiera kwas cytrynowy jednowodny (E330), lizyny chlorowodorek, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek BLINCYTO i co zawiera opakowanie

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

W każdym opakowaniu leku BLINCYTO znajduje się:

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 852740044

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka dobową w nawrotowej lub odpornej na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B – patrz tabela poniżej.

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

Dzieci i młodzież w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ALL z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymywać 1 cykl leczenia lekiem BLINCYTO po indukcji i 2 schematach chemioterapii konsolidującej. Zalecana dawka dobową według masy ciała dla dzieci i młodzieży z pierwszym nawrotem wysokiego ryzyka ALL z komórek prekursorowych linii B po chemioterapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

Jeden cykl terapii konsolidującej	Masa ciała większa lub równa 45 kg (stała dawka)	Masa ciała mniejsza niż 45 kg (dawka oparta na pc.)
Dni 1-28	28 mikrogramów/dobę	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)

Minimalna choroba resztkowa w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała. Zalecana dawka leku BLINCYTO dla pacjentów o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia wynosi 28 mikrogramów na dobę. W przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg dawkę oblicza się na podstawie powierzchni ciała. Zalecana dawka leku BLINCYTO w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia wynosi 15 mikrogramów/m² pc./dobę.

Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B u dorosłych w fazie konsolidacji

Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała. Zalecana dawka leku BLINCYTO dla pacjentów o masie ciała wynoszącej co najmniej 45 kg w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia wynosi 28 mikrogramów na dobę. W przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg dawkę oblicza się na podstawie powierzchni ciała. Zalecana dawka leku BLINCYTO w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia wynosi 15 mikrogramów/m² pc./dobę.

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

Gotowy do podania, końcowy roztwór do infuzji produktu BLINCYTO należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

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

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

Przygotowanie w warunkach aseptycznych

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

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

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

Inne instrukcje

- Lek BLINCYTO nadaje się do użycia z workami infuzyjnymi/kasetami pompy infuzyjnej wykonanymi z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Po zakończeniu infuzji wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie roztworu do infuzji

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

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

- Cewniki do infuzji wykonane z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowiny (EVA) z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek o średnicy porów 0,2 µm.
 - Należy upewnić się, że cewnik jest zgodny z pompą infuzyjną.

Rozpuścić BLINCYTO w wodzie do wstrzykiwań. Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstrukcji fiolek BLINCYTO.

Do napełniania cewnika do infuzji dożylnych należy używać wyłącznie roztworu znajdującego się w worku zawierającym przygotowany KOŃCOWY roztwór BLINCYTO do infuzji. Nie napełniać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Rekonstrukcja BLINCYTO

1. Określić liczbę fiolek BLINCYTO potrzebnych do podania dawki i czas trwania infuzji.
2. Za pomocą strzykawki rozpuścić BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu stanowiący zawartość każdej fiołki w 3 ml wody do wstrzykiwań. Skierować wodę wzdłuż ścianek fiołki BLINCYTO, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
 - **Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstrukcji produktu BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu.**
 - Po dodaniu wody do wstrzykiwań do proszku do sporządzania koncentratu otrzymuje się w sumie 3,08 ml roztworu produktu BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 µg/ml.
3. Wymieszać zawartość, delikatnie obracając fiołkę, aby nie dopuścić do powstania piany.
 - **Nie potrząsać.**
4. Podczas rekonstrukcji i przed przygotowaniem worka infuzyjnego sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie zawiera zanieczyszczeń stałych. Roztwór po rekonstrukcji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty.
 - **Nie używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.**

Przygotowanie worka infuzyjnego z roztworem produktu BLINCYTO

Sprawdzić przepisaną dawkę i czas trwania infuzji dla każdego worka infuzyjnego z produktem BLINCYTO. Aby zminimalizować błędy, **do przygotowania worka infuzyjnego z produktem BLINCYTO, należy używać określonych objętości opisanych w tabelach 1 i 2.**

- Tabela 1: pacjenci o masie ciała większej lub równej 45 kg
 - Tabela 2: pacjenci o masie ciała mniejszej niż 45 kg
1. Należy użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml fabrycznie napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zazwyczaj zawierającego od 265 do 275 ml roztworu.
 2. W celu stabilizacji zawartości worka infuzyjnego, za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny 5,5 ml roztworu stabilizującego do worka infuzyjnego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Pozostałość roztworu stabilizującego należy wyrzucić.
 3. Za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO do worka infuzyjnego zawierającego roztwór do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztwór stabilizujący. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany.
 - Informacje na temat określonych objętości produktu BLINCYTO po rekonstrukcji można znaleźć w Tabeli 1 dotyczącej pacjentów o masie ciała większej lub równej 45 kg.
 - Informacje na temat określonych objętości produktu BLINCYTO po rekonstrukcji można znaleźć w Tabeli 2 dotyczącej pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg (dawka oparta na pc.).
 - Fiołkę z niez użytym roztworem BLINCYTO po rekonstrukcji należy wyrzucić.

4. Usunąć powietrze z worka. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia ambulatoryjnej pompy infuzyjnej.
5. W warunkach aseptycznych podłączyć do worka infuzyjnego cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrometra. Należy upewnić się, że cewnik do infuzji dożylnych jest zgodny z pompą infuzyjną.
6. **Przygotować zestaw do przetoczeń, używając wyłącznie worka zawierającego KOŃCOWY roztwór BLINCYTO do infuzji.**
7. Jeśli produkt nie zostanie użyty od razu, przechowywać go w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

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

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)			250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)			5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
			Objętość	Fiolki
24 godziny	9 mikrogramów/dobę	10 ml/godzinę	0,83 ml	1
	28 mikrogramów/dobę	10 ml/godzinę	2,6 ml	1
48 godzin	9 mikrogramów/dobę	5 ml/godzinę	1,7 ml	1
	28 mikrogramów/dobę	5 ml/godzinę	5,2 ml	2
72 godziny	9 mikrogramów/dobę	3,3 ml/godzinę	2,5 ml	1
	28 mikrogramów/dobę	3,3 ml/godzinę	8 ml	3
96 godzin	9 mikrogramów/dobę	2,5 ml/godzinę	3,3 ml	2
	28 mikrogramów/dobę	2,5 ml/godzinę	10,7 ml	4

Tabela 2. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m ²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
24 godziny	5 mikrogramów/m ² pc./dobę	10 ml/godzinę	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 godziny	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	10 ml/godzinę	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

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m ²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
48 godzin	5 mikrogramów/m ² pc./dobę	5 ml/godzinę	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 godzin	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	5 ml/godzinę	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

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m ²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
72 godziny	5 mikrogramów/m ² pc./dobę	3,3 ml/godzinę	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 godziny	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	3,3 ml/godzinę	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

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)	
Roztwór stabilizujący (stała objętość dla infuzji trwającej 24, 48, 72 i 96 godzin)				5,5 ml	
Czas trwania infuzji	Dawka	Prędkość infuzji	pc. (m ²)*	Przygotowany roztwór BLINCYTO	
				Objętość	Fiolki
96 godzin	5 mikrogramów/m ² pc./dobę	2,5 ml/godzinę	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 godzin	15 mikrogramów/m ² pc./dobę	2,5 ml/godzinę	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

pc. = powierzchnia ciała

*Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO w przypadku pc. mniejszej niż 0,4 m².

Zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

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

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

Roztwór do infuzji dożylnych BLINCYTO należy podawać przez cewnik dożylny z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek o średnicy porów 0,2 mikrometra.

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

Warunki przechowywania i okres ważności

Nieotwarte fiolki:

5 lat (w temperaturze od 2°C do 8°C)

Roztwór po rekonstytucji:

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

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

Rozcieńczony roztwór (przygotowany w worku infuzyjnym):

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

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