

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține blinatumomab 38,5 micrograme.

După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile se obține o concentrație finală de blinatumomab de 12,5 micrograme/ml.

Blinatumomab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă.

BLINCYTO pulbere (pulbere pentru concentrat): Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Soluție (stabilizator): soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienții cu LLA cu precursor de celulă B și cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aibă opțiuni alternative de tratament.

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu LLA cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, în prima sau a doua remisie completă cu boală minimă reziduală (*minimal residual disease*, MRD) mai mare sau egală cu 0,1%.

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul patologiei neoplazice hematologice. Pacienților cărora li se administrează BLINCYTO trebuie să li se ofere Broșura educativă pentru pacienți și persoanele care îi îngrijesc și Cardul pacientului.

Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, se recomandă internarea pentru inițierea tratamentului, cel puțin pentru primele 9 zile ale primului ciclu și primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.

Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă, cu cromozom Philadelphia negativ, se recomandă internarea cel puțin pentru primele 3 zile ale primului ciclu și primele 2 zile ale ciclurilor următoare.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puțin în primele 3 zile ale ciclului.

La pacienții cu patologie la nivelul sistemului nervos central (SNC) relevantă clinic, în antecedente sau actuală (vezi pct 4.4), se recomandă spitalizarea cel puțin pentru primele 14 zile ale primului ciclu. În al doilea ciclu, se recomandă spitalizarea pentru cel puțin 2 zile și evaluarea clinică trebuie să se bazeze pe toleranța la BLINCYTO din timpul primului ciclu de tratament. Se recomandă prudență deoarece s-au observat cazuri de apariție tardivă a primelor evenimente neurologice.

Pentru inițierea tuturor ciclurilor ulterioare de tratament și pentru reinițieri (de exemplu dacă tratamentul este întrerupt timp de 4 sau mai multe ore), se recomandă supravegherea de către un cadru medical sau spitalizarea.

Doze

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

Pacienților cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară, trebuie să li se administreze până la 2 cicluri de tratament. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă. Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament.

Pacienții care obțin remisiunea completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot utiliza încă maxim 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare cu BLINCYTO, pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc.

Doza zilnică recomandată este în funcție de greutatea corporală (vezi tabelul 1). Pacienții cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg primesc o doză fixă, iar la pacienții cu o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafața corporală a pacientului (SC).

Tabel 1. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară

| Greutate corporală | Ciclul 1 | | | Cicluri ulterioare | |
|---|--|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | Zilele 1-7 | Zilele 8-28 | Zilele 29-42 | Zilele 1-28 | Zilele 29-42 |
| Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă) | 9 mcg/zi în perfuzie continuă | 28 mcg/zi în perfuzie continuă | Interval de 14 zile fără tratament | 28 mcg/zi în perfuzie continuă | Interval de 14 zile fără tratament |
| Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC) | 5 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi) | 15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi) | | 15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi) | |

LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu BLINCYTO după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă. Vezi tabelul 2 pentru doza zilnică recomandată în funcție de greutatea corporală, pentru pacienții copii și adolescenți.

Tabel 2. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru pacienții copii și adolescenți cu chimioterapie postinducție pentru LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

| Un ciclu de consolidare | Greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă) | Greutatea corporală mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC) |
|-------------------------|---|--|
| Zilele 1-28 | 28 mcg/zi | 15 mcg/m ² /zi (a nu se depăși 28 mcg/zi) |

Recomandări privind premedicația și medicația suplimentară

La pacienții adulți, este recomandat să se administreze dexametazonă 20 mg pe cale intravenoasă cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO.

La pacienții copii și adolescenți, este recomandat să se administreze dexametazonă 10 mg/m² (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de dexametazonă 5 mg/m² administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1).

Se recomandă utilizarea de antipiretice (precum paracetamolul) pentru a reduce febra în timpul primelor 48 de ore ale fiecărui ciclu de tratament.

Se recomandă utilizarea profilactică a chimioterapiei intrarahidiene înainte și în timpul tratamentului cu BLINCYTO pentru a se preveni recidiva LLA la nivelul sistemului nervos central.

Tratament preliminar la pacienții cu încărcătură tumorală mare

Pacienților cu blaști leucemici în proporție $\geq 50\%$ la nivelul măduvei osoase sau cu un număr de peste 15 000/microlitru în sângele periferic trebuie să li se administreze anterior tratament cu dexametazonă (fără a se depăși doza de 24 mg/zi).

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

Atunci când se ia în considerare utilizarea BLINCYTO ca tratament pentru LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă, cu cromozom Philadelphia negativ, MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4} (vezi pct. 5.1). Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite.

Pacienților trebuie să li se administreze 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare cu BLINCYTO. Un singur ciclu de tratament de inducție sau consolidare cu BLINCYTO constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament (total 42 zile). Majoritatea pacienților care răspund la blinatumomab obțin un răspuns după 1 ciclu (vezi pct. 5.1). Prin urmare, beneficiul și riscurile potențiale asociate cu continuarea terapiei la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică după 1 ciclu de tratament trebuie evaluate de medicul curant.

Doza recomandată (la pacienți cu o greutate corporală de minimum 45 kg):

| Ciclu(ri) de tratament | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| Inducție Ciclu 1 | |
| Zilele 1-28 | Zilele 29-42 |
| 28 mcg/zi | Interval de 14 zile fără tratament |
| Consolidare Ciclurile 2-4 | |
| Zilele 1-28 | Zilele 29-42 |
| 28 mcg/zi | Interval de 14 zile fără tratament |

Recomandări privind premedicația și medicația suplimentară

Este recomandat să se administreze prednison 100 mg pe cale intravenoasă sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO.

Se recomandă utilizarea de antipiretice (precum paracetamolul) pentru a reduce febra în timpul primelor 48 de ore ale fiecărui ciclu de tratament.

Se recomandă utilizarea profilactică a chimioterapiei intrarahidiene înainte și în timpul tratamentului cu BLINCYTO pentru a se preveni recidiva LLA la nivelul sistemului nervos central.

Ajustarea dozelor

Pentru pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și pacienții cu LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă și cu cromozom Philadelphia negativ, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu BLINCYTO în funcție de necesitate în cazul apariției următoarelor tipuri de toxicitate severă (gradul 3) sau care pune viața în pericol (gradul 4) (vezi punctul 4.4): sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor plasmatică ale enzimelor hepatice și alte toxicități relevante din punct de vedere clinic.

Dacă durata întreruperii tratamentului după apariția unei reacții adverse nu depășește 7 zile, se va continua același ciclu de tratament până la un număr total de 28 zile de administrare în perfuzie, inclusiv zilele anterioare și ulterioare întreruperii din ciclul respectiv. Dacă durata întreruperii din cauza unei reacții adverse este mai mare de 7 zile, se va iniția un nou ciclu. Dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 14 zile, tratamentul cu BLINCYTO se va întrerupe permanent, cu excepția unor recomandări diferite prezentate în tabelul de mai jos.

| Toxicitate | Grad* | Recomandare pentru pacienții cu greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg | Recomandare pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg |
|--|--------------|---|--|
| Sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală | Grad 3 | Înterupeți administrarea de BLINCYTO până la remiterea efectelor toxice, apoi reîncepeți administrarea în doză de 9 mcg/zi. Dacă toxicitatea nu re apare creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile. | Înterupeți administrarea de BLINCYTO până la remiterea efectelor toxice, apoi reîncepeți administrarea în doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu re apare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile. |
| | Grad 4 | Înterupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO. | Înterupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO. |
| Toxicitate neurologică. | Convulsii | Înterupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO dacă episodul convulsiv se repetă. | Înterupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO dacă episodul convulsiv se repetă. |
| | Grad 3 | Înterupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) și timp de cel puțin 3 zile, apoi reîncepeți tratamentul cu BLINCYTO în doză de 9 mcg/zi. Creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Pentru reinițiere, administrați preliminar dexametazonă 24 mg. Diminuați apoi progresiv doza de dexametazonă în decursul a 4 zile. Dacă toxicitatea re apare la doza de 9 mcg/zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO. | Înterupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) și timp de cel puțin 3 zile, apoi reîncepeți tratamentul cu BLINCYTO în doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu re apare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile. Dacă toxicitatea re apare la doza de 5 mcg/m ² /zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, întrerupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO. |
| | Grad 4 | Înterupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO. | Înterupeți definitiv tratamentul cu BLINCYTO. |
| Creșterea valorilor enzimelor hepatice | Grad 3 | Dacă reacția este relevantă clinic, întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 9 mcg/zi. Dacă toxicitatea nu re apare creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile. | Dacă reacția este relevantă clinic, întrerupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu re apare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile. |
| | Grad 4 | Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO. | Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO. |

| Toxicitate | Grad* | Recomandare pentru pacienții cu greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg | Recomandare pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg |
|--|--------------|--|--|
| Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant) | Grad 3 | Înterupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 9 mcg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 28 mcg/zi după 7 zile. | Înterupeți tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate ușoară) apoi reîncepeți tratamentul cu o doză de 5 mcg/m ² /zi. Dacă toxicitatea nu reapare creșteți doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile. |
| | Grad 4 | Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO. | Luați în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO. |

* Conform Criteriilor de terminologie obișnuită pentru evenimente adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute – NCI), versiunea 4.0. Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), vezi punctul 5.1. Experiența clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficiență renală

Conform analizelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu disfuncție renală ușoară sau moderată ca severitate (vezi punctul 5.2). Siguranța și eficacitatea medicamentului BLINCYTO la pacienți cu insuficiență renală severă nu au fost studiate.

Insuficiență hepatică

Conform analizelor farmacocinetice, nu se anticipează niciun efect al funcției hepatice evaluate inițial asupra expunerii sistemice la blinatumomab și nu este necesară ajustarea dozei inițiale (vezi punctul 5.2). Siguranța și eficacitatea medicamentului BLINCYTO la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului BLINCYTO la copiii cu vârsta < 1 an nu au fost încă stabilite. Nu există date pentru copiii cu vârsta < 7 luni. Datele disponibile în prezent privind copiii sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

BLINCYTO este destinat administrării intravenoase.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și prepararea medicamentului înainte de administrare vezi punctul 6.6.

Administrați BLINCYTO sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă, pe o perioadă de până la 96 de ore, utilizându-se o pompă de perfuzie. Pompa trebuie să fie programabilă, dotată cu sistem de blocare, neelastomerică și să aibă o alarmă.

Volumul inițial (270 ml) este mai mare decât volumul administrat pacientului (240 ml) pentru a suplini pornirea tubului de perfuzie intravenoasă și pentru a asigura primirea de către pacient a dozei complete de BLINCYTO.

Administrați soluția perfuzabilă finală de BLINCYTO preparată conform instrucțiunilor de pe eticheta farmaciei de pe punga preparată la unul dintre următoarele debite constante ale perfuziei:

- Viteza de perfuzare de 10 ml/h cu durata a 24 de ore
- Viteza de perfuzare de 5 ml/h cu durata a 48 de ore
- Viteza de perfuzare de 3,3 ml/h cu durata a 72 de ore
- Viteza de perfuzare de 2,5 ml/h cu durata a 96 de ore

Administrați soluția perfuzabilă finală de BLINCYTO preparată folosind un tub de perfuzie intravenoasă care conține un filtru încorporat steril, apirogen, cu dimensiunea porilor de 0,2 micrometri și capacitate redusă de legare a proteinelor.

Notă importantă: Nu spălați linia de perfuzie BLINCYTO, în special atunci când se schimbă pungile de perfuzie. Spălarea în timpul schimbării pungilor sau la terminarea perfuziei poate avea drept rezultat dozarea excesivă și complicațiile aferente. În timpul administrării printr-un cateter venos cu linii multiple, BLINCYTO trebuie administrat printr-o linie dedicată.

Alegerea duratei perfuziei se face de către medicul curant în funcție de frecvența schimbării pungilor cu soluție perfuzabilă și de greutatea pacientului. Doza terapeutică de BLINCYTO selectată pentru administrare nu se modifică.

Schimbarea pungii de perfuzie

Punga de perfuzie trebuie schimbată cel puțin la intervale de 96 de ore de către un cadru medical, pentru menținerea sterilității.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Alăptarea (vezi punctul 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evenimente neurologice

La pacienții tratați cu BLINCYTO au fost observate evenimente neurologice inclusiv evenimente care au condus la deces. Evenimentele neurologice de grad 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare (severe sau care pun viața în pericol) în urma inițierii administrării de BLINCYTO au inclus encefalopatie, convulsii, tulburări de vorbire, tulburări ale stării de conștiență, confuzie și dezorientare, și tulburări de coordonare și echilibru. În rândul pacienților care au prezentat un eveniment neurologic, valoarea mediană a timpului până la apariția primului eveniment a fost reprezentată de primele 2 săptămâni de tratament și majoritatea evenimentelor s-a remis după întreruperea tratamentului, în cazuri rare ducând la întreruperea tratamentului cu BLINCYTO.

Pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la apariția evenimentelor neurologice grave, cum ar fi tulburări cognitive, encefalopatie și confuzie.

Pacienții cu antecedente medicale de semne și simptome neurologice (cum ar fi amețeli, hipoestezie, hiporeflexie, tremor, disestezie, parestezii și tulburări de memorie) au demonstrat o rată mai mare de evenimente neurologice (cum ar fi tremor, amețeli, stare de confuzie, encefalopatie și ataxie). La acești pacienți, valoarea mediană a timpului până la apariția primului eveniment neurologic a fost reprezentată de primul ciclu de tratament.

Există o experiență limitată la pacienții cu o patologie relevantă clinic la nivelul SNC în antecedente sau curentă (de exemplu epilepsie, convulsii, pareze, afazie, accident vascular cerebral, leziuni cerebrale severe, demență, boală Parkinson, boală cerebeloasă, sindrom cerebral organic și psihoză) deoarece aceștia au fost excluși din studiile clinice. Există o posibilitate cu risc mai mare de apariție a evenimentelor neurologice la aceasta populație. Beneficiile potențiale ale tratamentului comparativ cu riscul de evenimente neurologice trebuie evaluate cu atenție și este necesară prudență sporită în cazul administrării BLINCYTO la acești pacienți.

Experiența clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienți cu LLA activă la nivelul SNC sau a lichidului cefalorahidian (LCR) este limitată. Cu toate acestea, în studiile clinice pacienții au fost tratați cu blinatumomab după îndepărtarea blaștilor din LCR cu terapie administrată direct la nivelul SNC (precum chimioterapia intrarahidiană). După ce LCR a fost curățat de blaști se poate iniția tratamentul cu BLINCYTO.

Se recomandă efectuarea unui control neurologic înainte de începerea tratamentului cu BLINCYTO, iar pacienții trebuie monitorizați clinic pentru prezența semnelor și simptomelor de evenimente neurologice (de exemplu prin test de scriere). Managementul acestor semne și simptome până la remiterea lor poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2). În cazul apariției convulsiilor trebuie avut în vedere tratamentul profilactic secundar cu medicamente anticonvulsive corespunzătoare (de exemplu levetiracemul).

Infecții

La pacienții tratați cu blinatumomab au fost observate infecții grave, inclusiv sepsis, pneumonie, bacteriemie, infecții oportuniste și infecții la locul de inserție al cateterului, dintre care unele au pus în pericol viața sau au produs decesul pacientului. La pacienții adulți cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 la momentul inițial s-a înregistrat o incidență mai mare a infecțiilor grave comparativ cu pacienții care au avut un scor de performanță ECOG < 2. Experiența clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienți cu infecții active necontrolate este limitată.

Pacienții tratați cu BLINCYTO trebuie monitorizați clinic pentru semne și simptome de infecție și tratați în mod corespunzător. Managementul acestor infecții poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2).

Sindromul de eliberare de citokine și reacții produse de perfuzie

La pacienții tratați cu BLINCYTO a fost raportată apariția sindromului de eliberare de citokine (SEC) care poate pune în pericol viața sau poate produce decesul pacientului (grad ≥ 4) (vezi punctul 4.8).

Printre reacțiile adverse grave care pot reprezenta semne și simptome de SEC s-au numărat pirexia, astenia, cefaleea, hipotensiunea arterială, creșterea valorilor bilirubinei totale și greața; în cazuri rare, aceste evenimente au determinat întreruperea tratamentului cu BLINCYTO. Valoarea mediană a timpului până la apariția unui eveniment din cadrul SEC a fost de 2 zile. Pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome ale acestor evenimente.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) și sindromul extravazării capilare (simptome precum hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație) au fost frecvent asociate cu SEC (vezi punctul 4.8). Pacienții care dezvoltă sindromul extravazării capilare trebuie tratați imediat corespunzător.

Au fost raportate cazuri rare de histiocitoză hemofagocitară/sindrom de activare macrofagică (SAM) pe fondul sindromului eliberării de citokine.

Reacțiile produse de perfuzie pot fi imposibil de deosebit clinic de manifestările SEC (vezi punctul 4.8). Reacțiile induse de perfuzie s-au manifestat în general rapid, în interval de 48 ore după perfuzie. Cu toate acestea, unii pacienți au raportat instalarea tardivă a reacțiilor la perfuzie sau apariția acestora în ciclurile ulterioare. Pacienții trebuie supravegheați îndeaproape pentru apariția reacțiilor produse de perfuzie, în special în timpul inițierii primului și celui de-al doilea ciclu de tratament și trebuie tratați corespunzător. Se recomandă utilizarea de antipiretice (precum paracetamolul) pentru a reduce febra în timpul primelor 48 de ore ale fiecărui ciclu de tratament. Pentru a diminua riscul de apariție a SEC, este important ca tratamentul cu BLINCYTO (ciclul 1, zilele 1-7) să se inițieze cu doza inițială recomandată la punctul 4.2.

Managementul acestor evenimente poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2).

Sindromul de liză tumorală

La pacienții tratați cu BLINCYTO a fost observată apariția sindromului de liză tumorală (SLT), care poate pune în pericol viața sau poate determina decesul (grad ≥ 4).

În timpul tratamentului cu BLINCYTO trebuie instituite măsuri profilactice corespunzătoare, incluzând hidratarea agresivă și terapie antihiperuricemică (de exemplu alopurinol sau rasburicază) pentru prevenirea apariției SLT și tratarea acestui sindrom, în special la pacienții cu leucocitoză marcată sau cu încărcătură tumorală mare. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de SLT, inclusiv prin evaluarea funcției renale și a echilibrului hidrolitic în primele 48 de ore de la efectuarea primei perfuzii. În studii clinice pacienții cu insuficiență renală moderată au prezentat o incidență crescută a SLT comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară sau cu funcție renală normală. Managementul acestor reacții poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2).

Neutropenie și neutropenie febrilă

La pacienții tratați cu BLINCYTO a fost raportată apariția neutropeniei și a neutropeniei febrile, inclusiv cazuri care au pus viața în pericol. Parametrii analizelor de laborator (inclusiv numărul de celule sanguine albe și numărul absolut de neutrofile, dar fără a se limita la acestea) trebuie monitorizați în mod curent pe durata perfuziei cu BLINCYTO, în special în primele 9 zile ale primului ciclu și trebuie controlați corespunzător prin tratament.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

Tratamentul cu BLINCYTO a fost asociat cu creșteri temporare ale valorilor plasmatică ale enzimelor hepatice. Majoritatea acestor creșteri a fost observată în prima săptămână de la inițierea BLINCYTO și nu a necesitat întreruperea sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.8).

Se recomandă monitorizarea valorilor plasmatică ale alanin-aminotransferazei (ALT), ale aspartat-aminotransferazei (AST), gama-glutamilttransferazei (GGT) și ale bilirubinei serice totale înainte de sau în timpul tratamentului cu BLINCYTO, în special pe parcursul primelor 48 de ore ale primelor 2 cicluri de tratament. Managementul acestor evenimente poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2).

Pancreatită

Pancreatita, care pune viața în pericol sau letală, a fost raportată la pacienții tratați cu BLINCYTO în studiile clinice și după punerea pe piață. Terapia cu doze mari de steroizi poate să fi contribuit, în unele cazuri, la apariția pancreatitei.

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de pancreatită. Evaluarea pacientului poate include examinare fizică, analize de laborator pentru amilaza și lipaza serice și imagistică abdominală, cum sunt ecografia și alte măsuri adecvate de diagnostic. Tratamentul pancreatitei poate necesita fie întreruperea temporară fie întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO (vezi pct 4.2).

Leucoencefalopatie, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă

La pacienții tratați cu BLINCYTO au fost observate modificări ale imaginilor de rezonanță magnetică nucleară (RMN) de la nivel cranian sugestive pentru leucoencefalopatie, în special la pacienții tratați anterior cu radioterapie craniană și chimioterapie antileucemică (incluzând doze sistemice mari de metotrexat sau citarabină cu administrare intratecală). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări imagistice.

Dat fiind posibilitatea de a dezvolta leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale acestui sindrom. În caz de apariție a unor reacții suspecte, se recomandă consultarea unui neurolog, efectuarea unui examen RMN și examinarea lichidului cefalorahidian (LCR), vezi punctul 4.8.

Recidivă CD19 negativă

La pacienții recidivați tratați cu BLINCYTO a fost raportată LLA cu precursor de celulă B, CD19 negativă. Trebuie acordată o atenție deosebită evaluării exprimării CD19 la momentul analizei măduvei osoase.

Schimbarea originii de la LLA la leucemie mieloidă acută (LMA)

Schimbarea originii de la LLA la LMA a fost raportată rar la pacienții recidivați tratați cu BLINCYTO, inclusiv la cei fără anomalii imunofenotipice și/sau citogenetice la diagnosticul inițial. Toți pacienții recidivați trebuie monitorizați pentru prezența LMA.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate în timpul sau ulterior terapiei cu BLINCYTO nu a fost studiată. Nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate într-un interval minim de 2 săptămâni anterior tratamentului cu BLINCYTO, în timpul acestuia și până ce valorile limfocitelor B nu au revenit la valorile normale după ultimul ciclu de tratament cu BLINCYTO.

Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale (vezi pct 4.6).

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive pe durata tratamentului și timp de cel puțin 48 de ore după tratamentul cu BLINCYTO (vezi punctul 4.6).

Erori de medicație

În timpul tratamentului cu BLINCYTO au fost observate erori de medicație. Este foarte important ca instrucțiunile de preparare (reconstituire și diluare) și administrare să fie respectate cu strictețe pentru a se reduce la minim erorile de medicație (inclusiv subdozajul și supradozajul) (vezi punctul 4.2).

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) într-o perfuzie cu durată de 24 de ore, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Rezultatele unui test *in vitro* cu hepatocite umane sugerează că blinatumomab nu are efect asupra activității enzimelor CYP450.

Inițierea terapiei cu BLINCYTO determină, în timpul primelor zile de tratament, eliberarea temporară de citokine care ar putea suprima activitatea enzimelor CYP450. Pacienții tratați cu medicamente care sunt substrat pentru izoenzimele CYP450 sau pentru transportori, cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina) trebuie monitorizați pentru reacții adverse (de exemplu la warfarină) sau pentru concentrații plasmatiche de medicament pe parcursul acestei perioade. Doza medicamentelor administrate concomitent trebuie ajustată în funcție de necesitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 48 de ore după tratamentul cu blinatumomab (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea blinatumomabului asupra funcției de reproducere. Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale efectuat la șoareci, în care s-a utilizat o moleculă surrogat de proveniență murină care a traversat bariera placentară, nu a fost identificată prezența embriotoxicității sau a efectelor teratogene (vezi punctul 5.3). Efectul așteptat de scădere a numărului de celule B și T a fost observat la femelele de șoarece gestante, dar efectele hematologice nu au fost evaluate la nivelul fetoșilor.

Nu există date privind utilizarea blinatumomabului la femeile gravide.

Blinatumomab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale pentru făt.

În cazul expunerii în timpul sarcinii, este de așteptat o diminuare a numărului de limfocite B la sugari ca rezultat al efectelor farmacologice ale medicamentului. În consecință valorile limfocitelor B ale nou-născutului trebuie monitorizate și vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate trebuie amânată până când valorile limfocitelor B ale copilului au revenit la valorile normale (vezi punctul 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă blinatumomab sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Pe baza proprietăților sale farmacologice nu se poate exclude un risc pentru sugari. Prin urmare, ca măsură de precauție, alăptarea este contraindicată pe durata tratamentului și timp de cel puțin 48 de ore după tratamentul cu blinatumomab.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectele blinatumomab asupra fertilității. Studiile de toxicitate cu durată de 13 săptămâni în care s-a utilizat moleculă surrogat de proveniență murină nu au evidențiat efecte asupra organelor de reproducere a șoarecilor masculi sau femele (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Blinatumomab are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, risc de convulsii și tulburări ale stării de conștiență (vezi punctul 4.4). Din cauza potențialului de apariție a unor evenimente neurologice, pacienții tratați cu blinatumomab trebuie să evite să conducă vehicule, să se angajeze în ocupații sau activități periculoase precum conducerea sau manevrarea unor utilaje grele sau potențial periculoase pe durata administrării blinatumomab. Pacienții trebuie informați despre faptul că pot avea reacții neurologice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate în studiile clinice la pacienți cu LLA cu precursor de celulă B (N = 1 045).

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu blinatumomab includ: infecții (22,6%), evenimente neurologice (12,2%), neutropenie/neutropenie febrilă (9,1%), sindromul de eliberare de citokine (2,7%) și sindromul de liză tumorală (0,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost: pirexie (70,8%), infecții – patogen nespecificat (41,4%), reacții corelate cu perfuzia (33,4%), cefalee (32,7%), greață (23,9%), anemie (23,3%), trombocitopenie (21,6%), edeme (21,4%), neutropenie (20,8%), neutropenie febrilă (20,4%), diaree (19,7%), vărsături (19,0%), erupție cutanată tranzitorie (18,0%), nivel crescut al enzimelor hepatice (17,2%), tuse (15,0%), tulburări infecțioase bacteriene (14,1%), tremor (14,1%), sindrom de eliberare de citokine (13,8%), leucopenie (13,8%), constipație (13,5%), valori scăzute ale imunoglobulinelor (13,4%), tulburări asociate infecțiilor virale (13,3%), hipotensiune arterială (13,0%), dureri lombare (12,5%), frisoane (11,7%), durere abdominală (10,6%), tahicardie (10,6%), insomnie (10,4%), durere la nivelul extremităților (10,1%) și tulburări infecțioase fungice (9,6%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate și sisteme și de frecvență. Categoriile de frecvență au fost stabilite pe baza ratei brute de incidență raportată pentru fiecare reacție adversă în studiile clinice la pacienți cu LLA cu precursor de celulă B (N = 1 045). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Clasa de organe și sisteme MedDRA | Foarte frecvente (≥1/10) | Frecvente (≥1/100 și <1/10) | Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100) |
|--|---|---|--|
| Infecții și infestări | Infecții bacteriene ^{a, b} Infecții virale ^{a, b} Infecții – patogen nespecificat ^{a, b} | Sepsis Pneumonie Infecții fungice ^{a, b} | |
| Tulburări hematologice și limfatic | Neutropenie febrilă Anemie ¹ Neutropenie ² Trombocitopenie ³ Leucopenie ⁴ | Leucocitoză ⁵ Limfopenie ⁶ | Limfadenopatie Histiocitoză hemofagocitară |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Sindromul de eliberare de citokine ^a | Reacție de hipersensibilitate | Cascada citokinică |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | Sindrom de liză tumorală | |
| Tulburări psihice ^a | Insomnie | Stare de confuzie Dezorientare | |

| Clasa de organe și sisteme MedDRA | Foarte frecvente (≥1/10) | Frecvente (≥1/100 și <1/10) | Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100) |
|---|---|--|---|
| Tulburări ale sistemului nervos ^a | Cefalee Tremor | Encefalopatie Afazie Parestezie Convulsii Tulburări cognitive Tulburări de memorie Amețeală Somnolență Hipoestezie Afectarea nervilor cranieni ^b Ataxie | Tulburare de vorbire |
| Tulburări cardiace | Tahicardie ⁷ | | |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială ⁸ Hipertensiune arterială ⁹ | Congestia feței | Sindromul extravazării capilare |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Tuse | Dipnee Tuse productivă Insuficiență respiratorie Wheezing | Dispnee de efort Insuficiență respiratorie acută |
| Tulburări gastro-intestinale | Greață Diaree Vărsături Constipație Dureri abdominale | | Pancreatită ^a |
| Tulburări hepatobiliare | | Hiperbilirubinemie ^{a, 10} | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupție cutanată tranzitorie ¹¹ | | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Dureri lombare Dureri la nivelul extremităților | Dureri osoase | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Pirexie ¹² Frisoane Edeme ¹³ | Durere toracică ¹⁴ Durere | |
| Investigații diagnostice | Valori serice crescute ale enzimelor hepatice ^{a, 15} Valori serice scăzute ale imunoglobulinelor ¹⁶ | Creștere în greutate Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline | |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Reacții legate de perfuzie ¹⁷ | | |

^a Informații suplimentare sunt furnizate în capitolul “Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

^b Termeni stabiliți de grupul la nivel înalt MedDRA (MedDRA versiunea 23.0).

Termenii referitori la evenimente, care reprezintă același concept medical sau patologie, au fost grupați și raportați ca reacție adversă unică în tabelul de mai sus. Termenii reuniți prin reacția adversă relevantă sunt indicați mai jos:

¹ Anemia include anemie și valoare redusă a hemoglobinei.

² Neutropenia include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.

³ Trombocitopenia include scăderea numărului de plachete și trombocitopenie.

⁴ Leucopenia include leucopenie și scăderea numărului de celule albe sanguine.

- ⁵ Leucocitoza include leucocitoză și creșterea numărului de celule albe sanguine.
- ⁶ Limfopenia include scăderea numărului de limfocite și limfopenie.
- ⁷ Tahicardia include tahicardie sinusală, tahicardie supraventriculară, tahicardie, tahicardie atrială și tahicardie ventriculară.
- ⁸ Hipotensiunea arterială include scăderea tensiunii arteriale și hipotensiunea arterială.
- ⁹ Hipertensiunea arterială include creșterea tensiunii arteriale și hipertensiunea arterială.
- ¹⁰ Hiperbilirubinemia include creșterea a valorii serice a bilirubinei și hiperbilirubinemie.
- ¹¹ Eruptia cutanată tranzitorie include eritem, erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată la locul cateterului, erupție cutanată pustulară, erupție cutanată genitală, erupție cutanată papulară și erupție cutanată veziculară.
- ¹² Pirexia include creșterea a temperaturii corporale și febră cu valori mari.
- ¹³ Edeemele includ edem al măduvei osoase, edem periorbital, edem palpebral, edem ocular, edem la nivelul buzelor, edem facial, edem localizat, edem generalizat, edem, edem periferic, edem la locul perfuziei, rinichi edematos, edem scrotal, edem genital, edem pulmonar, edem laringian, angioedem, edem circumoral și limfedem.
- ¹⁴ Durerea toracică include disconfort toracic, durere toracică, durere toracică musculoscheletică și durere toracică de etiologie non-cardiacă.
- ¹⁵ Sintagma „valori serice crescute ale enzimelor hepatice” include creșterea valorilor alaninaminotransfazei, creșterea valorilor aspartataminotransferazei, creșterea valorilor gamaglutamiltransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale testelor funcției hepatice și valori serice crescute ale transaminazelor.
- ¹⁶ Sintagma „valorile serice scăzute ale imunoglobulinelor” include scăderea valorilor imunoglobulinei G, scăderea valorilor imunoglobulinei A, scăderea valorilor imunoglobulinei M, scăderea valorilor globulinelor, hipogamaglobulinemie, hipoglobulinemie și scăderea valorilor imunoglobulinelor.
- ¹⁷ Reacții legate de perfuzie este un termen complex care include termenul reacție legată de perfuzie, precum și următoarele evenimente care survin în primele 48 de ore de la administrarea perfuziei și evenimentele care au persistat ≤ 2 zile: pirexie, sindromul de eliberare de citokine, hipotensiune arterială, mialgie, insuficiență renală acută, hipertensiune arterială, erupție cutanată tranzitorie, tahipnee, umflarea feței, edeme faciale și erupție cutanată eritematoasă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente neurologice

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) și în cadrul studiului clinic de fază II cu un singur braț (N = 189) la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ tratați cu BLINCYTO, 66,0% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe reacții adverse neurologice (inclusiv tulburări psihice), care au implicat în special SNC. La 11,6 % și, respectiv, 12,1% dintre pacienți au fost observate reacții adverse neurologice grave și de grad ≥ 3 , dintre care cele mai frecvente reacții adverse grave au fost encefalopatia, tremorul, afazia și stările confuzionale. Majoritatea evenimentelor neurologice (80,5%) au fost reversibile clinic și s-au remis după întreruperea tratamentului cu BLINCYTO. Valoarea mediană a timpului până la apariția primului eveniment a fost reprezentată de primele 2 săptămâni de tratament. În cadrul unui studiu clinic de fază II, cu un singur braț, derulat anterior a fost raportat un caz de encefalopatie cu evoluție letală.

Au fost raportate evenimente neurologice la 62,2% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv (N = 45). Au fost raportate evenimente neurologice grave și de grad ≥ 3 la 13,3% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv.

Au fost raportate evenimente neurologice la 71,5% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă (N = 137), 22,6% dintre pacienți prezentând evenimente grave. Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 16,1% și 2,2% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă.

Pentru informații privind managementul clinic al reacțiilor neurologice, vezi punctul 4.4.

Infecții

La pacienții tratați cu BLINCYTO au fost raportate infecții fungice, bacteriene și virale letale (de grad ≥ 4) sau care au pus în pericol viața pacientului. În plus, în studiul clinic de fază II au fost observate reactivări ale infecțiilor virale (de exemplu, polyomavirusul (BK)) la adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ. La pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ, cu status de performanță ECOG 2 la momentul inițial s-a înregistrat o incidență mai mare a infecțiilor grave comparativ cu pacienții al căror status de performanță ECOG a fost < 2 . Pentru informații privind managementul clinic al infecțiilor, vezi punctul 4.4.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) și în studiul clinic de fază II cu un singur braț (N = 189) la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ tratați cu BLINCYTO, 14,7% dintre pacienți au prezentat SEC. La o proporție de 2,4% dintre pacienți au fost raportate reacții adverse grave asociate SEC cu o durată mediană până la debut de 2 zile.

Sindromul eliberării de citokine a fost raportat la 8,9% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv (N = 45), 2,2% dintre pacienți prezentând evenimente grave. Nu au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 sau ≥ 4 .

Sindromul eliberării de citokine a fost raportat la 2,9% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă (N = 137). Au fost raportate evenimente de grad 3 și evenimente grave, fiecare dintre acestea fiind observate la 1,5% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă; nu au fost raportate evenimente de grad ≥ 4 .

În cadrul studiului clinic de fază II, efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ, a fost înregistrat sindromul extravazării capilare la 1 pacient, iar în cadrul studiului clinic de fază II efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă, la 1 pacient. În cadrul studiului clinic de fază II, efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv, nu a fost înregistrat sindromul extravazării capilare.

Pentru informații privind managementul clinic SEC, vezi punctul 4.4.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) și în studiul clinic de fază II cu un singur braț (N = 189), efectuat la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia negativ tratați cu BLINCYTO, la 22,4% dintre pacienți au fost raportate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și semne/simptome asociate. O proporție de 1,5% și, respectiv, 13,6% dintre subiecți au prezentat reacții adverse grave și de grad ≥ 3 (precum creșterea valorilor plasmatiche ale ALT, AST și ale bilirubinei). Valoarea mediană a timpului până la apariția primului eveniment advers a fost de 4 zile de la inițierea tratamentului cu BLINCYTO.

Au fost raportate evenimente de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 17,8% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv (N = 45), 2,2% dintre pacienți prezentând evenimente grave. Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 13,3% și 6,7% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv.

Au fost raportate evenimente de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 12,4% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă (N = 137). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 și, respectiv, de grad ≥ 4 la 8,0% și 4,4% dintre pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă.

Reacțiile adverse hepatice au fost în general de durată scurtă și s-au remis rapid, adesea pe fondul continuării fără întrerupere a tratamentului cu BLINCYTO.

Pentru informații privind managementul clinic al creșterilor enzimelor hepatice, vezi punctul 4.4.

Pancreatită

Pancreatita, care pune viața în pericol sau letală, a fost raportată la pacienții tratați cu BLINCYTO în studiile clinice și după punerea pe piață. Timpul median până la apariție a fost de 7,5 zile. Pentru managementul clinic al pancreatitei vezi pct. 4.4.

Leucoencefalopatie, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie. Subiecții cu rezultate RMN/CT sugestive pentru leucoencefalopatie au prezentat reacții adverse grave precum stare confuzională, tremor, tulburări cognitive, encefalopatie și convulsii. Deși există posibilitatea de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), nu au fost raportate cazuri confirmate de LMP în studii clinice.

Copii și adolescenți

BLINCYTO a fost evaluat la pacienți copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată în cadrul unui studiu clinic de fază I/II de creștere progresivă/evaluare a dozelor cu un singur braț de tratament (MT103-205), în care 70 de pacienți copii și adolescenți, cu vârste cuprinse între 7 luni și 17 ani, au fost tratați conform schemei de dozaj recomandate.

Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost pirexia (11,4%), neutropenia febrilă (11,4%), sindromul de eliberare de citokine (5,7%), sepsisul (4,3%), infecția asociată dispozitivului (4,3%), supradozajul (4,3%), convulsiile (2,9%), insuficiența respiratorie (2,9%), hipoxia (2,9%), pneumonia (2,9%) și insuficiența multiplă de organ (2,9%).

Reacțiile adverse la pacienții copii și adolescenți tratați cu BLINCYTO au fost de tip asemănător celor întâlnite la pacienții adulți. Reacțiile adverse care au fost observate mai frecvent ($\geq 10\%$ diferență) la copii și adolescenți în comparație cu adulții au fost anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reacțiile asociate perfuziei, creșterea în greutate și hipertensiunea.

Tipul și frecvența reacțiilor adverse au fost similare la nivelul diferitelor sub-grupe de copii și adolescenți (sex, vârstă și regiune geografică).

La administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată în studiul MT103-205, s-a înregistrat un caz de deces prin insuficiență cardiacă pe fondul prezenței concomitente a sindromului eliberării de citokine (SEC) și a sindromului de liză tumorală (SLT) care pun viața în pericol, vezi pct. 4.4.

BLINCYTO a fost evaluat, de asemenea, la pacienți copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, în regim deschis, de fază III (20120215), în care 54 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani au fost tratați cu schema de administrare recomandată pentru LLA cu precursor de celulă B la prima recidivă, cu risc crescut. Profilul de siguranță al BLINCYTO în studiul 20120215 este în concordanță cu cel al grupei studiate de copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară.

Alte categorii speciale de pacienți

Experiența clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată. În general, profilul de siguranță a fost similar la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și la cei cu vârsta sub 65 de ani tratați cu BLINCYTO. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici să fie mai predispuși la evenimente neurologice grave precum tulburări cognitive, encefalopatie și stări de confuzie.

Pacienții vârstnici cu LLA cu MRD pozitivă tratați cu BLINCYTO pot prezenta un risc crescut de hipogamaglobulinemie, comparativ cu pacienții mai tineri. Se recomandă ca valorile serice ale imunoglobulinelor să fie monitorizate la pacienții vârstnici în timpul tratamentului cu BLINCYTO.

Siguranța BLINCYTO nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală severă.

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienți adulți cu LLA tratați cu BLINCYTO, mai puțin de 2% au avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpi anti-blinatumomab. Majoritatea pacienților care au dezvoltat anticorpi anti-blinatumomab au prezentat activitate neutralizantă *in vitro*. Nu au fost detectați anticorpi anti-blinatumomab în studiile clinice la pacienții copii și adolescenți cu LLA recidivată sau refractară tratată cu blinatumomab.

Formarea de anticorpi anti-blinatumomab poate afecta farmacocinetica BLINCYTO.

În general, dovezile clinice în ansamblu susțin constatarea conform căreia anticorpii anti-blinatumomab nu prezintă niciun impact clinic asupra siguranței sau eficacității BLINCYTO.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost înregistrate cazuri de supradozaj, printre care un pacient care a primit o doză de 133 ori mai mare decât doza terapeutică recomandată de BLINCYTO, administrată într-un interval de timp scurt. Supradozajul a determinat apariția unor reacții adverse similare celor observate în cazul administrării dozei terapeutice recomandate și anume febră, tremor și cefalee. În caz de supradozaj, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului și monitorizarea pacienților. Reinițierea tratamentului cu BLINCYTO la doza terapeutică adecvată trebuie luată în considerare după remiterea tuturor efectelor toxice, însă nu mai devreme de 12 ore de la întreruperea perfuziei (vezi punctul 4.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți anticorpi monoclonali și agenți conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FX07.

Mecanism de acțiune

Blinatumomab este o moleculă bispecifică de mobilizare a limfocitelor T care se leagă specific la markerul CD19 exprimat pe suprafața celulelor de tip B și a markerului CD3 exprimat pe suprafața limfocitelor T. Acesta activează limfocitele T endogene prin conectarea CD3 din cadrul complexului TCR (*T-cell receptor*, receptorul pentru antigen al limfocitului T)-CD3 cu markerul de diferențiere CD 19 de la suprafața limfocitelor B maligne și benigne. Activitatea antitumorală a imunoterapiei cu blinatumomab nu depinde de un complex TCR specific exprimat la suprafața limfocitelor T sau de peptidele-antigen prezentate de celulele canceroase, ci este de natură policlonală și independentă față de moleculele HLA (antigenele leucocitare) de pe suprafața celulelor țintă. Blinatumomab mediază formarea sinapsei citolitice dintre limfocitul T și celula tumorală, eliberând enzime proteolitice pentru a distruge atât celulele țintă proliferative cât și pe cele pasive. Activitatea blinatumomab se asociază cu

suprareglarea tranzitorie a moleculelor de adeziune celulară, producția de proteine citolitice, eliberarea de citokine inflamatorii și proliferarea limfocitelor T, având drept rezultat eliminarea celulelor CD19 pozitive.

Efecte farmacodinamice

La pacienții studiați au fost observate răspunsuri imuno-farmacodinamice corelate. Răspunsul farmacodinamic pe durata tratamentului intravenos timp de 4 săptămâni a constat din activarea limfocitelor T și redistribuirea inițială, depleția rapidă a limfocitelor B din sângele periferic și creșterea temporară a producției de citokine.

Redistribuția limfocitelor T din sângele periferic (și anume adeziunea limfocitelor T la endoteliul vascular și/sau transmigratia acestora în țesuturi) s-a produs după inițierea perfuziei cu blinatumomab sau după creșterea dozei. La majoritatea pacienților, numărul limfocitelor T a scăzut inițial într-un interval de 1-2 zile, pentru a reveni ulterior la valorile inițiale în decurs de 7 până la 14 zile. La un număr scăzut de pacienți s-a observat o creștere a numărului de limfocite T peste valorile inițiale (expansiunea limfocitelor T).

La majoritatea pacienților, numărul limfocitelor B din sângele periferic a scăzut rapid până la un nivel nedetectabil în timpul tratamentului, la administrarea de doze ≥ 5 mcg/m² și zi sau ≥ 9 mcg/zi. În timpul perioadei de 2 săptămâni dintre cicluri fără tratament nu s-a constatat refacerea numărului de celule B din sângele periferic. Depleția incompletă a limfocitelor B s-a produs la doze de 0,5 mcg/m² și zi și de 1,5 mcg/m² și zi, iar la câțiva pacienți nerespondenți, la doze mai mari.

Limfocitele periferice nu au fost măsurate la subiecții copii și adolescenți.

Au fost cuantificate valorile citokinelor, inclusiv IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α și IFN- γ , cele mai mari valori fiind înregistrate pentru IL-6, IL-10 și IFN- γ . În primele 2 zile după începerea perfuziei cu blinatumomab s-a observat o creștere temporară a valorilor de citokine. Valorile citokinelor a revenit la valorile normale în interval de 24 până la 48 ore, pe durata administrării perfuziei. În ciclurile ulterioare de tratament, creșterea numărului de citokine a fost înregistrată la un număr mai mic de pacienți, fiind de o intensitate mai redusă comparativ cu primele 48 de ore ale ciclului de tratament inițial.

Eficacitate și siguranță clinică

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ

În total, 456 de pacienți cu vârste ≥ 18 ani diagnosticați cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată au fost expuși la BLINCYTO în studiile clinice de fază II și III descrise mai jos.

Siguranța și eficacitatea BLINCYTO, comparativ cu chimioterapia standard (SOC, *standard of care*), au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, multicentric, deschis, randomizat (TOWER). Pacienții eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani, scor ECOG ≤ 2 și diagnostic de LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată (proporție a celulelor blastice $> 5\%$ la nivelul măduvei osoase și recidivă în orice moment după TCSH alogen, primă recidivă netratată cu o durată a remisiunii < 12 luni sau boală refractară la ultima terapie).

Pacienții au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra BLINCYTO sau 1 din 4 scheme prespecificate de chimioterapie de fond (SOC), selectate de investigator. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 35 de ani, comparativ cu ≥ 35 de ani), terapia de salvare anterioară (da, versus nu) și TCSH alogen anterior (da, versus nu), conform evaluării la momentul acordării consimțământului. Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament (vezi tabelul 3).

Tabel 3. Caracteristici demografice și inițiale în studiul de fază III (TOWER)

| Caracteristică | BLINCYTO (N = 271) | Chimioterapie SOC (N = 134) |
|---|-----------------------|--------------------------------|
| Vârsta | | |
| Valoare mediană, ani (min, max) | 37 (18, 80) | 37 (18, 78) |
| Valoare medie, ani (DS) | 40,8 (17,1) | 41,1 (17,3) |
| ≥ 65 ani, n (%) | 33 (12,2) | 15 (11,2) |
| Terapie de salvare anterioară | | |
| 0 | 114 (42,1) | 65 (48,5) |
| 1 | 91 (33,6) | 43 (32,1) |
| ≥ 2 | 66 (24,3) | 26 (19,4) |
| TCSH alogen anterior | 94 (34,7) | 46 (34,3) |
| Status ECOG – n (%) | | |
| 0 | 96 (35,4) | 52 (38,8) |
| 1 | 134 (49,4) | 61 (45,5) |
| 2 | 41 (15,1) | 20 (14,9) |
| Boală refractară – n (%) | | |
| Refractară primar | 46 (17,0) | 27 (20,1) |
| Refractară la terapia de salvare | 87 (32,1) | 34 (25,4) |
| Maximum de celule blastice la nivelul măduvei osoase central/local –n (%) | | |
| ≥ 50 | 201 (74,2) | 104 (77,6) |

TCSH alogen = transplant alogen de celule stem hematopoietice

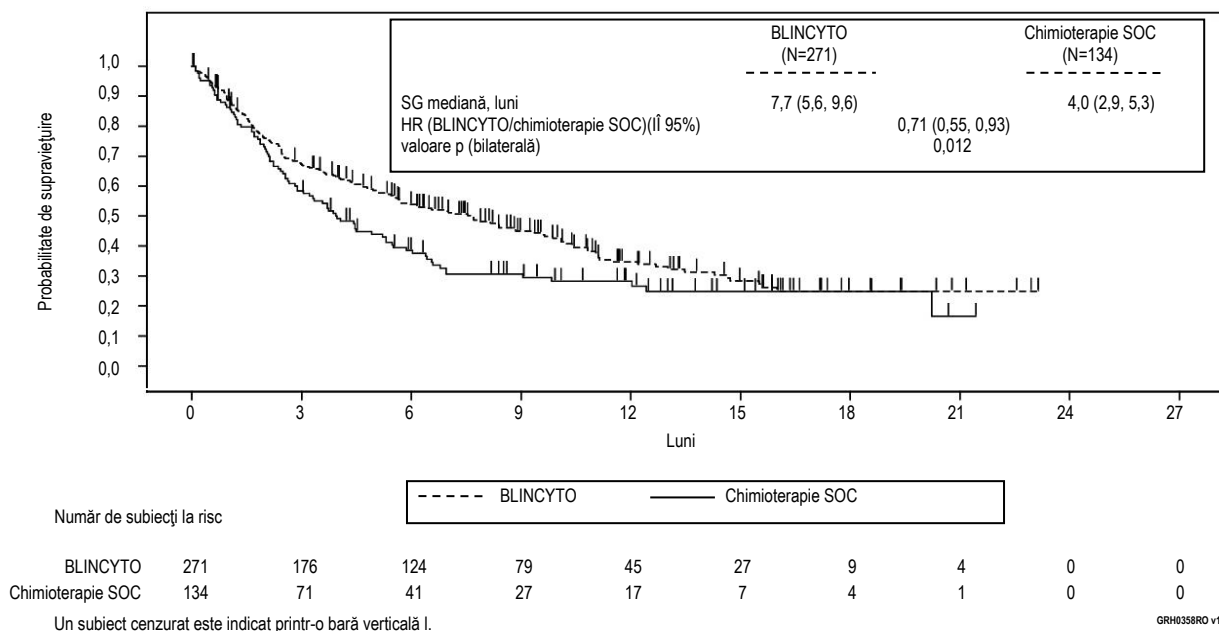
SOC = standard de îngrijire (*standard of care*)

BLINCYTO a fost administrat în perfuzie intravenoasă continuă. În cadrul primului ciclu de tratament, doza inițială a fost de 9 mcg/zi timp de 1 săptămână, apoi de 28 mcg/zi pe perioada rămasă de 3 săptămâni. Doza terapeutică țintă de 28 mcg/zi a fost administrată în ciclul 2 și în ciclurile ulterioare începând cu ziua 1 a fiecărui ciclu. În cazul apariției reacțiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. La cei 267 de pacienți tratați cu BLINCYTO, numărul mediu de cicluri de tratament finalizate a fost 2,0; în cazul celor 109 de pacienți care au utilizat chimioterapie SOC, numărul mediu al ciclurilor de tratament a fost 1,3.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea generală (SG). Durata mediană a SG a fost de 4,0 luni (ÎÎ 95%: 2,9; 5,3) în brațul cu chimioterapie SOC, față de 7,7 luni (ÎÎ 95%: 5,6; 9,6) în brațul de tratament cu BLINCYTO. Raportul de risc (*hazard ratio, HR*) (ÎÎ 95%) între brațele de tratament a fost de 0,71 (0,55; 0,93), în favoarea BLINCYTO, indicând o reducere de 29% a ratei de risc în brațul de tratament cu BLINCYTO (valoare $p = 0,012$ (test log-rank stratificat)) vezi figura 1. Rezultatele privind SG au fost consecvente la nivelul subgrupurilor pe factori de stratificare.

Au fost înregistrate rezultate consecvente și după cenzurarea datelor la momentul utilizării TCSH; durata mediană a SG, cenzurată la momentul realizării TCSH, a fost de 6,9 luni (ÎÎ 95%, 5,3-8,8) în grupul tratat cu BLINCYTO și de 3,9 luni (ÎÎ 95%, 2,8-4,9) în grupul cu terapie SOC (HR, 0,66; ÎÎ 95% 0,50, 0,88; valoare $p = 0,004$). Rata mortalității în rândul tuturor pacienților cu TCSH alogen care au răspuns la tratament și nu au utilizat tratament antileucemic a fost de 10/38 (26,3%, ÎÎ 95%: 13,4, 43,1) în grupul de tratament cu BLINCYTO și de 3/12 (25%, ÎÎ 95%: 5,5, 57,2) în grupul cu terapie SOC; astfel rata mortalității la 100 de zile la pacienții post TCSH alogen a fost de 4/38 (12,4%; ÎÎ 95%: 4,8%, 29,9%) în grupul de tratament cu BLINCYTO și de 0/12 (0%; ÎÎ 95% nu poate fi estimat) în grupul cu terapie SOC. Rezultatele privind eficacitatea cu privire la alte criterii finale esențiale de evaluare urmărite în studiu sunt rezumate în tabelul 4.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală



Tabel 4. Rezultate privind eficacitatea la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ (TOWER)

| | BLINCYTO (N = 271) | Chimioterapie SOC (N = 134) |
|---|-------------------------------|--|
| Remisiune completă (RC) | | |
| RC ^a /RCh ^{*b} /RCi ^c , n (%) [ÎÎ 95%] | 119 (43,9) (37,9, 50,0) | 33 (24,6) (17,6, 32,8) |
| Diferență între tratamente [ÎÎ 95%] | 19,3 (9,9, 28,7) | |
| Valoare p | < 0,001 | |
| RC, n (%) [ÎÎ 95%] | 91 (33,6) (28,0, 39,5) | 21 (15,7) (10,0, 23,0) |
| Diferență între tratamente [ÎÎ 95%] | 17,9 (9,6, 26,2) | |
| Valoare p | < 0,001 | |
| Supraviețuire fără evenimente^d | | |
| Estimare la 6 luni % [ÎÎ 95%] | 30,7 (25,0, 36,5) | 12,5 (7,2, 19,2) |
| Estimare la 18 luni % [ÎÎ 95%] | 9,5 (5,1, 15,6) | 7,9 (3,7, 14,2) |
| HR [ÎÎ 95%] | 0,55 (0,43, 0,71) | |
| Durata răspunsului hematologic | | |
| Timpul median până la apariția evenimentului [ÎÎ 95%] | | |
| RC | 8,3 (5,7, 10,7) | 7,8 (2,2, 19,0) |
| RC/RCh [*] /RCi | 7,3 (5,8, 9,9) | 4,6 (1,8, 19,0) |
| Răspuns MRD^e pentru RC/RCh[*]/RCi | | |
| Pacienți cu MRD evaluabili (%) [ÎÎ 95%] ^f | 74/97 (76,3) (66,6, 84,3) | 16/33 (48,5) (30,8, 66,5) |
| Durata răspunsului MRD – | | |
| Timpul median până la apariția evenimentului [ÎÎ 95%] | | |
| | 4,5 luni (3,6, 9,0) | 3,8 luni (1,9, 19,0) |

| | BLINCYTO (N = 271) | Chimioterapie SOC (N = 134) |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|
| TCSH alogen după evaluarea inițială – n (%) | | |
| Toți subiecții | 65 (24) | 32 (23,9) |
| Subiecți cu răspuns hematologic (RC/RCh*/RCi) | 50 (42,0) | 18 (54,5) |
| Timpul până la TCSH alogen la toți pacienții cu transplant Timpul median până la apariția evenimentului (Intervalul intercuartilic) | 3,7 luni (3,0, 5,3) (N = 65) | 3,1 luni (2,6, 4,3) (N = 32) |
| Timpul până la TCSH alogen la respondenții RC/RCh*/RCi Timpul median până la apariția evenimentului [Î 95%] (estimare KM) | 11,3 luni (5,2, NE) (N = 119) | 3,6 luni (2,3, 7,2) (N = 33) |
| Mortalitatea la 100 zile după TCSH alogen | | |
| n/N (%), [Î 95%] | 4/38, 12,4% (4,8, 29,9) | 0/12, 0,0% (0,0, NE) |

^a RC a fost definită ca proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 100\ 000/\text{microlitru}$ și număr absolut de neutrofile [NAN] $> 1\ 000/\text{microlitru}$).

^b RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială) a fost definită ca proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 50\ 000/\text{microlitru}$ și NAN $> 500/\text{microlitru}$).

^c RCi (remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă) a fost definită ca proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere incompletă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 100\ 000/\text{microlitru}$ sau NAN $> 1\ 000/\text{microlitru}$).

^d Durata SFE a fost calculată de la momentul randomizării până la data evaluării bolii indicând o recidivă după obținerea unui RC/RCh*/RCi sau până la data decesului, oricare dintre aceste momente survine primul. Subiecții care nu reușesc să obțină un RC/RCh*/RCi în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului sunt considerați cu eșec la tratament și li se atribuie o durată a SFE de 1 zi.

^e Răspunsul MRD (*minimum residual disease*, boală minimă reziduală) a fost definit ca MRD detectabilă prin tehnica PCR sau citometrie în flux $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Pacienții care au obținut RC/RCh*/RCi și au avut o evaluare postinițială a MRD cuantificabile.

Calitatea vieții corelate stării de sănătate

În cadrul acestui studiu deschis, calitatea vieții corelate stării de sănătate (*health related quality of life*, HRQoL) raportată de către pacienți a fost evaluată cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*, Chestionarul principal de evaluare a calității vieții elaborat de Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului). În cadrul unei analize post hoc a sensibilității, în comparație cu SOC, BLINCYTO a prelungit în mod consecvent intervalul până la deteriorarea semnificativă clinic (agravarea cu ≥ 10 puncte față de inițial) a HRQoL pentru domeniul stării generale de sănătate [interval median pentru BLINCYTO comparativ cu SOC: 8,1 luni față de 1,0 luni; HR = 0,60 (Î 95% = 0,42, 0,85)], scalele funcționale, scalele de evaluare a simptomelor și elementelor individuale. Deoarece rezultatele privind calitatea vieții corelate stării de sănătate se bazează pe o analiză de sensibilitate post hoc, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

BLINCYTO a fost, de asemenea, evaluat în cadrul unui studiu de fază II deschis, multicentric, cu un singur braț, care a inclus 189 de pacienți (MT103-211). Au fost considerați eligibili pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, refractară sau recidivată (cu boală recidivată și o durată a primei remisiunii ≤ 12 luni după primul tratament de salvare, sau recidivată sau refractară după primul tratament de salvare, sau recidivată în interval de 12 luni de la transplantul alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) și cu $\geq 10\%$ blaști la nivel medular).

Premedicația, doza de BLINCYTO în fiecare ciclu de tratament și calea de administrare au fost identice cu cele din cadrul studiului clinic de fază III. Pacienților li s-a administrat premedicație cu o profilaxie obligatorie pentru lichidul cefalorahidian, constând într-o schemă terapeutică cu administrare intratecală conform ghidurilor instituționale sau naționale, în decurs de o săptămână înainte de începerea tratamentului cu BLINCYTO. BLINCYTO s-a administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. În primul ciclu, doza inițială a fost de 9 mcg/zi pentru săptămâna 1, apoi 28 mcg/zi pentru celelalte 3 săptămâni. Doza țintă de 28 mcg/zi a fost administrată în ciclul 2 și ciclurile ulterioare începând din ziua 1 a fiecărui ciclu. Ajustarea dozei a fost posibilă în cazul apariției reacțiilor adverse. Populația tratată a inclus 189 de pacienți la care s-a administrat cel puțin 1 perfuzie cu BLINCYTO; numărul Mediu de cicluri pe pacient a fost de 1,6. Pacienților care au răspuns la tratamentul cu BLINCYTO, însă au recidivat ulterior li s-a oferit opțiunea de a primi din nou tratament cu BLINCYTO. Vârsta mediană a pacienților tratați a fost de 39 de ani (interval 18-79 de ani, inclusiv 25 de pacienți cu vârsta \geq 65 de ani sau peste); la 64 din cei 189 de pacienți (33,9%) li se administrase TCSH anterior tratamentului cu BLINCYTO și la 32 din 189 (16,9%) li se administrase mai mult de 2 tratamente de salvare anterioare.

Obiectivul principal a fost rata de remisiune completă/remisiune completă cu recuperare hematologică parțială (RC/RCh*) în primele 2 cicluri de tratament cu BLINCYTO. Un număr de 81 din cei 189 de pacienți (42,9%) au obținut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament, cele mai multe răspunsuri (64 din 81) fiind înregistrate în cadrul primului ciclu de tratament. În rândul populației vârstnice (\geq 65 de ani), 11 din 25 de pacienți (44,0%) au obținut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament (vezi punctul 4.8 pentru informații privind siguranța la pacienții vârstnici). Patru pacienți au obținut RC în timpul ciclurilor de consolidare, rezultând o rată RC cumulată de 35,4% (67/189; ÎÎ 95%: 28,6% - 42,7%). Treizeci și doi dintre cei 189 de pacienți (17%) care au obținut RC/RCh* indusă de tratamentul cu BLINCYTO au utilizat TCSH alogen (vezi tabelul 5).

Tabel 5. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți cu vârsta \geq 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B, refractară la tratament sau recidivată și cromozom Philadelphia negativ (MT103-211)

| | n (%) n = 189 | ÎÎ 95% |
|--|--------------------------------|------------------|
| Remisiune completă (RC) ¹ /Remisiune completă cu recuperare hematologică parțială (RCh*) ² | 81 (42,9%) | [35,7% – 50,2%] |
| RC | 63 (33,3%) | [26,7% – 40,5%] |
| RCh* | 18 (9,5%) | [5,7% – 14,6%] |
| Măduvă osoasă aplazică sau hipoplazică fără blaști ³ | 17 (9,0%) | [5,3% – 14,0%] |
| Remisiune parțială ⁴ | 5 (2,6%) | [0,9% – 6,1%] |
| Supraviețuire fără recidivă ⁵ (SFR) la pacienții cu RC/RCh* | 5,9 luni | [4,8 – 8,3 luni] |
| Supraviețuire totală | 6,1 luni | [4,2 – 7,5 luni] |

¹ RC a fost definită ca proporție \leq 5% de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $>$ 100 000/microlitru și număr absolut de neutrofile [NAN] $>$ 1 000/microlitru).

² RCh* a fost definită ca proporție \leq 5% de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $>$ 50 000/microlitru și NAN $>$ 500/microlitru).

³ Măduva osoasă aplazică sau hipoplazică fără blaști a fost definită ca măduvă osoasă cu un conținut de blaști \leq 5%, absența semnelor de boală, refacere insuficientă a numărului de celule din sângele periferic: trombocite \leq 50 000/microlitru și/sau NAN \leq 500/microlitru.

⁴ Remisiunea parțială a fost definită ca proporție de 6% până la 25% a blaștilor la nivelul măduvei osoase, cu o scădere de cel puțin 50% față de inițial.

⁵ Recidiva a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaști la nivelul măduvei osoase mai mare de 5% după RC) sau ca recidivă extramedulară.

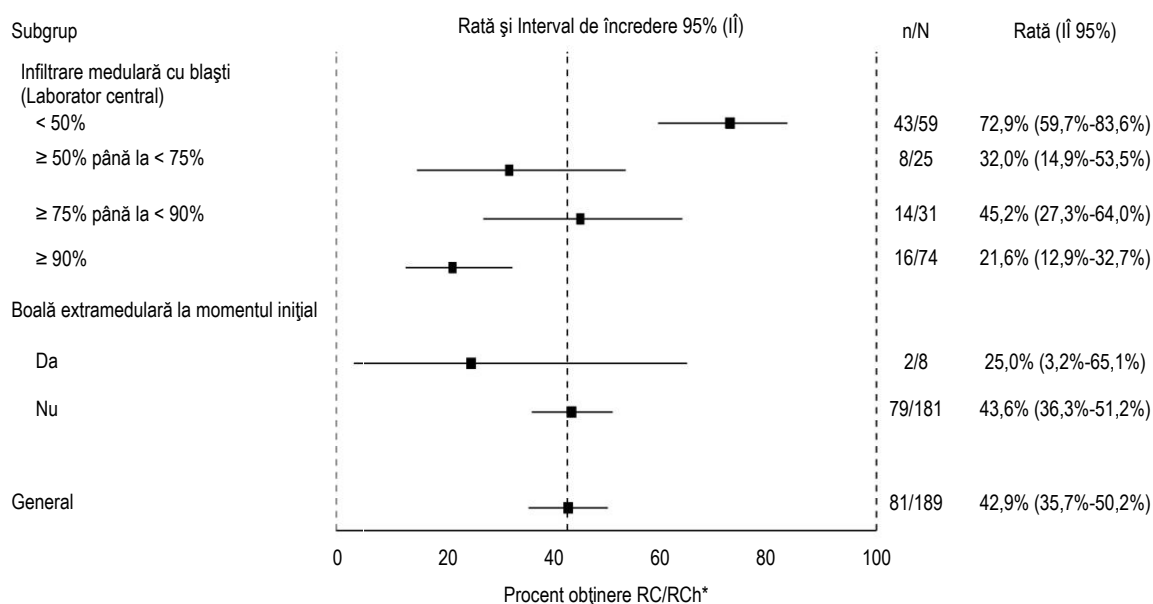
Într-o analiză exploratorie predefinită în protocol, 60 dintre cei 73 de pacienți evaluabili cu boală reziduală minimă (*minimal residual disease*, MRD) și RC/RCh* (82,2%) au avut și răspuns MRD (definit ca MRD detectabilă prin tehnica de amplificare PCR $<$ 1×10^{-4}).

Pacienții la care s-a efectuat TCSH alogen anterior au avut rate de răspuns similare cu cele ale pacienților fără TCSH anterior, subiecții vârstnici au avut rate de răspuns similare cu cei mai tineri și nu s-a observat o diferență substanțială a ratelor de remisiune în funcție de numărul liniilor de tratament de salvare anterior.

La pacienții fără boală extramedulară la nivelul SNC/testicular (definită ca cel puțin 1 leziune $\geq 1,5$ cm) la momentul selectării (N = 8/189), ratele de răspuns clinic (25% [Î 95%: 3,2 - 65,1] au fost mai mici comparativ cu pacienții fără nicio dovadă de boală extramedulară (N = 181, 43,6% [Î 95%: 36,3 - 51,2]) (vezi figura 2).

Pacienții cu cea mai mare încărcătură tumorală măsurată ca procentul de celule blastice de la nivelul măduvei osoase la momentul inițial ($\geq 90\%$) au avut un răspuns semnificativ clinic cu o rată a RC/RCh* de 21,6% (Î 95%: 12,9 – 32,7) (vezi figura 2). Pacienții cu încărcătură tumorală mică ($< 50\%$) au răspuns cel mai bine la tratamentul cu BLINCYTO, cu o rată a RC/RCh* de 72,9% (Î 95%: 59,7 – 83,6).

Figura 2. Diagrama Forest plot pentru rata RC/RCh* în timpul primelor 2 cicluri pentru studiul MT103-211 (grupul de analiză principală)



n = număr de pacienți care au atins RC sau RCh* în primele 2 cicluri de tratament la subgrupul menționat.
N = număr total de pacienți din subgrupul menționat.

Există date limitate la pacienții cu prima recădere tardivă a LLA cu precursor de celulă B definită ca o recidivă care apare la mai mult de 12 luni de la prima remisiune sau la mai mult de 12 luni de la TCSH din cadrul primei remisiuni. În studiile clinice de fază II, 88,9% (8/9) dintre pacienții cu prima recădere tardivă așa cum a fost definită în studiile individuale, au obținut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament cu realizarea răspunsului MRD de 62,5% (6/9) și 37,5% (3/9) cu transplant alogen de TCSH după tratamentul cu BLINCYTO. Valoarea mediană a supraviețuirii globale (SG) a fost de 17,7 luni (Î 95%: 3,1 – nu poate fi estimat).

În cadrul studiului de fază III, multicentric, deschis, randomizat (TOWER), 70% (7/10) dintre pacienții cu prima recădere tardivă post-transplant tratați cu BLINCYTO comparativ cu 20% (1/5) tratați cu chimioterapie SOC au obținut RC/RCh* în cadrul primelor două cicluri de tratament. Cincizeci la sută (5/10) comparativ cu 0% (0/5) au obținut răspuns MRD și 20% (2/10) comparativ cu 40% (2/5) au utilizat TCSH alogen după tratament. Durata mediană a SG a fost de 15,6 luni (Î 95%: 5,5 – nu poate fi estimat) pentru grupul BLINCYTO și 5,3 luni (Î 95%: 1,1 – nu poate fi estimat) pentru grupul de chimioterapie SOC.

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată și cu cromozom Philadelphia pozitiv la pacienți adulți

Siguranța și eficacitatea BLINCYTO au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II, multicentric, deschis, cu un singur braț (ALCANTARA). Pacienții eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani, LLA cu precursor de celulă B și cu cromozom Philadelphia pozitiv, recidivată sau refractară la cel puțin 1 inhibitor de tirozin-kinază (ITK) din a doua generație sau dintr-o generație ulterioară SAU intolerantă la ITK din a doua generație și intolerantă sau refractară la mesilat de imatinib.

BLINCYTO a fost administrat în perfuzie intravenoasă continuă. În cadrul primului ciclu de tratament, doza inițială a fost de 9 mcg/zi timp de 1 săptămână, apoi de 28 mcg/zi pe perioada rămasă de 3 săptămâni. Doza de 28 mcg/zi a fost administrată în ciclul 2 și ciclurile ulterioare începând din ziua 1 a fiecărui ciclu. În cazul apariției reacțiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. Populația tratată a inclus 45 de pacienți la care s-a administrat cel puțin o perfuzie cu BLINCYTO; numărul mediu de cicluri de tratament a fost de 2,2 (vezi tabelul 6 pentru caracteristicile demografice și inițiale ale pacientului).

Tabel 6. Caracteristici demografice și inițiale în studiul de fază II (ALCANTARA)

| Caracteristică | BLINCYTO (N = 45) |
|--|----------------------|
| Vârsta | |
| Valoare mediană, ani (min, max) | 55 (23, 78) |
| Valoare medie, ani (DS) | 52,8 (15) |
| ≥ 65 ani și < 75 ani, n (%) | 10 (22,2) |
| ≥ 75 ani, n (%) | 2 (4,4) |
| De sex masculin, n (%) | 24 (53,3) |
| Rasa, n (%) | |
| Asiatică | 1 (2,2) |
| Neagră (afro-americană) | 3 (6,7) |
| Alta | 2 (4,4) |
| Albă | 39 (86,7) |
| Antecedente recăderi n (%) | |
| Tratament cu ITK anterior ^a | |
| 1 | 7 (15,6) |
| 2 | 21 (46,7) |
| ≥ 3 | 17 (37,8) |
| Terapie de salvare anterioară | 31 (61,9) |
| TCSH alogen anterior ^b | 20 (44,4) |
| Blaști la nivelul măduvei osoase^c, n (%) | |
| $\geq 50\%$ până la $< 75\%$ | 6 (13,3) |
| $\geq 75\%$ | 28 (62,2) |

^a Număr de pacienți cu eșec la tratamentul cu ponatinib = 23 (51,1%)

^b TCSH alogen = transplant alogen de celule stem hematopoietice

^c evaluați la nivel central

Criteriul final principal de evaluare a fost rata RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament cu BLINCYTO. Șaisprezece din 45 de pacienți (35,6%) au obținut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament. Din cei 16 pacienți cu RC/RCh* în primele 2 cicluri, 12 din 14 pacienți (85,7%) cu RC și 2 din 2 pacienți (100%) cu RCh* au obținut, de asemenea, un răspuns MRD complet (vezi tabelul 7).

Doi pacienți au obținut RC în timpul ciclurilor ulterioare, rezultând o rată RC cumulată de 35,6% (16 din 45; Î 95%: 21,9 – 51,2). Cinci dintre cei 16 pacienți (31,3%) care au obținut RC/RCh* indusă de tratamentul cu BLINCYTO au utilizat TCSH alogen.

Tabel 7. Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară la tratament sau recidivată și cromozom Philadelphia pozitiv (ALCANTARA)

| | N = 45 |
|---|----------------------------------|
| Remisiune completă (RC) ^a /Remisiune completă cu recuperare hematologică parțială (RCh*) ^b , n (%) [ÎÎ 95%] | 16 (35,6) [21,9, 51,2] |
| RC | 14 (31,1) [18,2, 46,6] |
| RCh* | 2 (4,4) [0,5, 15,1] |
| RCi ^c (fără RCh*), n (%) [ÎÎ 95%] | 2 (4,4) [0,5, 15,1] |
| Măduvă osoasă aplazică sau hipoplazică fără blaști (fără RCi) ^d , n (%) [ÎÎ 95%] | 3 (6,7) [1,4, 18,3] |
| Remisiune parțială ^e , n (%) [ÎÎ 95%] | 2 (4,4) [0,5, 15,1] |
| Răspuns MRD complet ^f , n (%) [ÎÎ 95%] | 18 (40,0) [25,7, 55,7] |
| Mediană supraviețuire fără recidivă (SFR) ^g pentru RC/RCh* [ÎÎ 95%] | 6,7 luni [4,4, NE ^h] |
| Mediană supraviețuire totală [ÎÎ 95%] | 7,1 luni [5,6, NE ^h] |

^a RC a fost definită ca proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 100\ 000$ /microlitru și număr absolut de neutrofile [NAN] $> 1\ 000$ /microlitru).

^b RCh* a fost definită ca proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 50\ 000$ /microlitru și NAN > 500 /microlitru).

^c RCi (remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă) a fost definită ca proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase, absența semnelor de boală și refacere incompletă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 100\ 000$ /microlitru sau NAN $> 1\ 000$ /microlitru).

^d Măduva osoasă aplazică sau hipoplazică fără blaști a fost definită ca măduvă osoasă cu un conținut de blaști $\leq 5\%$, absența semnelor de boală, refacere insuficientă a numărului de celule din sângele periferic: trombocite $\leq 50\ 000$ /microlitru și/sau NAN ≤ 500 /microlitru.

^e Remisiunea parțială a fost definită ca proporție de 6% până la 25% a blaștilor la nivelul măduvei osoase, cu o scădere de cel puțin 50% față de inițial.

^f Răspunsul MRD complet a fost definit ca absența MRD detectabilă, confirmată într-un test cu sensibilitatea minimă de 10^{-4} .

^g Recidiva a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaști la nivelul măduvei osoase mai mare de 5% după RC) sau ca recidivă extramedulară.

^h NE = nu poate fi estimat.

Pacienții cu cea mai mare încărcătură tumorală măsurată ca procentul de celule blastice de la nivelul măduvei osoase la momentul inițial ($\geq 50\%$) au avut un răspuns semnificativ clinic cu o rată a RC/RCh* de 26,5% (ÎÎ 95%: 12,9 – 44,4). Pacienții cu încărcătură tumorală mică ($< 50\%$) au răspuns cel mai bine la tratamentul cu BLINCYTO, cu o rată a RC/RCh* de 63,6% (ÎÎ 95%: 30,8 – 89,1). Pentru pacienții cu un număr mare de globule albe sanguine ($\geq 3,0 \times 10^9/L$), rata de răspuns a fost de 27,3% (ÎÎ 95%: 10,7 – 50,2), în timp ce procentul răspunsului pentru pacienții cu un număr mai mic de globule albe sanguine ($< 3,0 \times 10^9/L$) a fost de 43,5% (ÎÎ 95%: 23,2 - 65,5).

Efectele tratamentului în subgrupuri evaluabile (de exemplu starea mutației, numărul de inhibitori ITK anteriori, starea TCSH anterior și recidiva fără TCSH anterior) au fost, în general, în concordanță cu rezultatele de la nivelul populației totale. Pacienții cu mutație T315I, alte mutații sau anomalii citogenetice suplimentare au răspuns cu o rată similară comparativ cu pacienții care nu au avut aceste mutații sau anomalii.

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

Siguranța și eficacitatea BLINCYTO la pacienții adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă, au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II deschis, multicentric, cu un singur braț (BLAST). Pacienții eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani fără TCSH anterior, tratați cu cel puțin 3 blocuri de terapie de inducție standard pentru LLA, se aflau în remisiune hematologică completă (definită ca $< 5\%$ blaști la nivelul măduvei osoase, număr absolut de neutrofile $\geq 1\ 000$ /microlitru, trombocite $\geq 50\ 000$ /microlitru și nivelul hemoglobinei ≥ 9 g/dl) și prezentau eșec molecular sau

recădere moleculară (definite ca MRD $\geq 10^{-3}$), vezi tabelul 8. În momentul selectării, starea MRD a fost determinată prin aspirații de măduvă osoasă utilizând citometria de flux sau reacția de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*, PCR) la o sensibilitate minimă de 10^{-4} pe baza evaluărilor locale ale zonei. Un laborator central a confirmat ulterior nivelurile MRD prin PCR. Interpretarea finală a rezultatelor MRD a urmat orientările EuroMRD Consortium.

Tabel 8. Caracteristici demografice și inițiale în studiul MRD (BLAST)

| Caracteristică | BLINCYTO (N = 116) |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Vârsta | |
| Valoare mediană, ani (min, max) | 45 (18, 76) |
| Valoare medie, ani (DS) | 44,6 (16,4) |
| ≥ 65 ani, n (%) | 15 (12,9) |
| De sex masculin, n (%) | 68 (58,6) |
| Rasa, n (%) | |
| Asiatică | 1 (0,9) |
| Alta (mixată) | 1 (0,9) |
| Albă | 102 (87,9) |
| Necunoscută | 12 (10,3) |
| Antecedente recăderi, n (%) | |
| Pacienți în prima RC | 75 (64,7) |
| Pacienți în a doua RC | 39 (33,6) |
| Pacienți în a treia RC | 2 (1,7) |
| Nivel MRD inițial*, n (%) | |
| $\geq 10^{-1}$ și < 1 | 9 (7,8) |
| $\geq 10^{-2}$ și $< 10^{-1}$ | 45 (38,8) |
| $\geq 10^{-3}$ și $< 10^{-2}$ | 52 (44,8) |
| $< 10^{-3}$ | 3 (2,6) |
| Sub limita inferioară de cuantificare | 5 (4,3) |
| Necunoscut | 2 (1,7) |

* Evaluat central în cadrul unui test cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}

BLINCYTO a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. Pacienților li s-a administrat BLINCYTO în doză constantă de 15 mcg/m²/zi (echivalentul dozei recomandate de 28 mcg/zi) în toate ciclurile de tratament. Pacienții au urmat până la 4 cicluri de tratament. În cazul apariției reacțiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. Populația tratată a inclus 116 pacienți la care s-a administrat cel puțin o perfuzie cu BLINCYTO; numărul mediu de cicluri de tratament finalizate a fost 1,8 (interval: 1 până la 4).

Criteriul final principal de evaluare a fost proporția de pacienți care a obținut un răspuns MRD complet în cadrul unui ciclu de tratament cu BLINCYTO. Optzeci și opt din 113 (77,9%) pacienți evaluabili au obținut un răspuns MRD complet după un ciclu de tratament; vezi tabelul 9. Doi subiecți au obținut un răspuns MRD complet cu 1 ciclu suplimentar de BLINCYTO. Ratele de răspuns MRD în funcție de vârstă și nivelul MRD la subgrupele inițiale au fost în concordanță cu rezultatele la nivelul populației totale. SFR la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, la 18 luni cenzurat la TCSH sau ulterior chemoterapiei cu BLINCYTO a fost de 54% (33%, 70%). SFR la 18 luni necenzurat la TCSH sau ulterior chemoterapiei cu BLINCYTO a fost 53% (44%, 62%).

Tabel 9. Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 18 ani cu LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă (BLAST)

| | |
|--|--|
| Răspuns MRD complet ^a , n/N (%), [95% ÎÎ] | 88/113 ^b (77,9) [69,1-85,1] |
| ≥ 65 ani | 12/15 (80,0) [51,9-95,7] |
| Pacienți în prima RC | 60/73 (82,2) [71,5-90,2] |
| Pacienți în a doua RC | 27/38 (71,1) [54,1-84,6] |
| Pacienți în a treia RC | 1/2 (50,0) [1,3-98,7] |
| Durata răspunsului MRD complet [95% ÎÎ] | 17,3 luni [12,6-23,3] |

^a Răspunsul MRD complet a fost definit ca absența MRD detectabilă, confirmată într-un test cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}

^b O sută treisprezece pacienți (97,4%; 113/116) au fost incluși în setul complet de analiză al obiectivului principal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BLINCYTO, comparativ cu chimioterapia standard (SOC, *standard of care*) de consolidare, au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic, multicentric, deschis, controlat, randomizat (20120215). Pacienții eligibili aveau vârsta cuprinsă între 28 zile și 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, cu risc crescut, la prima recidivă și aveau $< 25\%$ blaști la nivelul măduvei osoase. Pacienții cu risc crescut au fost definiți conform criteriilor IntReALL. Pacienții cu patologii relevante clinic la nivelul SNC, care necesită tratament (de exemplu epilepsie instabilă) sau dovezi de implicare curentă a SNC de către LLA au fost excluși din studiu. Pacienții au fost înrolați și randomizați după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare.

Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra BLINCYTO sau o a treia cură de chimioterapie SOC de consolidare (a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut, HC3). Pacienților din grupul de tratament cu BLINCYTO li s-a administrat un ciclu de BLINCYTO sub formă de perfuzie intravenoasă continuă la $15 \text{ mcg/m}^2/\text{zi}$ în decurs de 4 săptămâni (doza zilnică trebuia să nu depășească 28 mcg/zi). În cazul apariției reacțiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 1 an, 1 până la 9 ani și > 9 ani), statusul măduvei osoase determinat la sfârșitul celei de-a doua cure de chimioterapie de consolidare și statusul MRD determinat la sfârșitul inducției (blaști $< 5\%$ cu nivel MRD $< 10^{-3}$, blaști $< 5\%$ cu nivel MRD $\geq 10^{-3}$ și blaști $\geq 5\%$ și $< 25\%$). Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament (vezi tabelul 10). Niciunui subiect nu i s-a efectuat anterior TCSH.

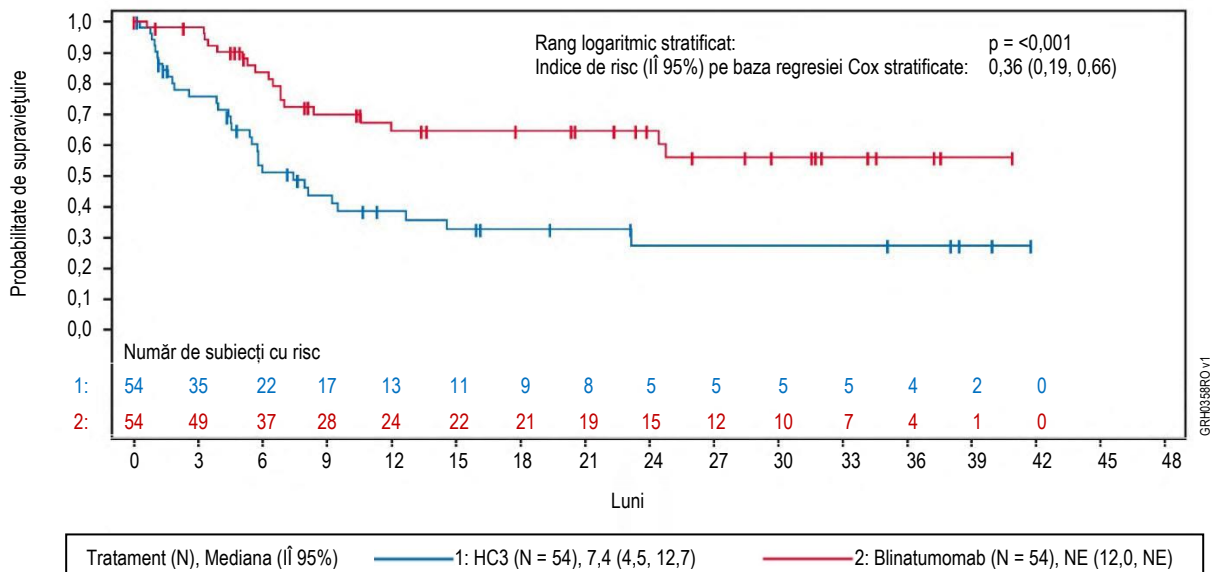
Tabel 10. Caracteristici demografice și inițiale în studiul 20120215

| Caracteristici | BLINCYTO (N = 54) | Chimioterapie SOC (N = 54) |
|--|----------------------|-------------------------------|
| Vârsta, n (%) | | |
| < 1 an | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 1 până la 9 ani | 39 (72,2) | 38 (70,4) |
| ≥ 10 până la 18 ani | 15 (27,8) | 16 (29,6) |
| De sex masculin, n (%) | | |
| | 30 (55,6) | 22 (40,7) |
| Rasa, n (%) | | |
| Indian american sau nativ din Alaska | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Asiatică | 1 (1,9) | 3 (5,6) |
| Neagră (sau afro-americană) | 0 (0,0) | 3 (5,6) |
| Nativ din Hawaii sau din alte insule din Pacific | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Alta | 3 (5,6) | 5 (9,3) |
| Albă | 50 (92,6) | 43 (79,6) |

| Caracteristici | BLINCYTO (N = 54) | Chimioterapie SOC (N = 54) |
|--|----------------------|-------------------------------|
| Prezența și tipul oricărei anomalii genetice, n (%) | | |
| Nu | 34 (63,0) | 29 (53,7) |
| Da | 20 (37,0) | 25 (46,3) |
| Hiperdiploidie | 6 (11,1) | 6 (11,1) |
| Hipodiploidie | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Rearanjare t(v;11q23)/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) |
| Alta | 9 (16,7) | 10 (18,5) |
| Boală extramedulară la recidivă, n (%) | | |
| Nu | 44 (81,5) | 40 (74,1) |
| Da | 10 (18,5) | 14 (25,9) |
| Citomorfologie, n (%) | | |
| Blaști < 5% | 54 (100,0) | 51 (94,4) |
| Blaști ≥ 5% și < 25% | 0 (0,0) | 2 (3,7) |
| Blaști ≥ 25% | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Neevaluabil | 0 (0,0) | 1 (1,9) |
| Valoarea PCR MRD, n (%) | | |
| ≥ 10 ⁻⁴ | 10 (18,5) | 13 (24,1) |
| < 10 ⁻⁴ | 20 (37,0) | 22 (40,7) |
| Timpul de la primul diagnostic la recidivă (luna), n (%) | | |
| < 18 luni | 19 (35,2) | 22 (40,7) |
| ≥ 18 luni și ≤ 30 luni | 32 (59,3) | 28 (51,9) |
| > 30 luni | 3 (5,6) | 4 (7,4) |

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE). Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE pentru pacienții tratați cu BLINCYTO în comparație cu chimioterapia SOC de consolidare. Efectele tratamentului în subgrupuri (de exemplu, încărcare tumorală/statusul MRD, timpul de la primul diagnostic la recidivă) au fost în general în concordanță cu rezultatele la nivelul populației totale. Vezi figura 3 și tabelul 11 pentru rezultatele analizei principale privind eficacitatea din studiul 20120215.

Figura 3. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără evenimente



Î = interval de încredere, HC3 = a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut, N = număr de pacienți din setul de analiză, NE = neevaluabil.

Tabel 11. Rezultatele de eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B la prima recidivă, cu risc crescut (20120215)

| | BLINCYTO (N = 54) | Chimioterapie SOC (N = 54) |
|--|--|--------------------------------------|
| Supraviețuire fără evenimente^a | | |
| Evenimente (%) | 18 (33,3) | 31 (57,4) |
| Mediana, luni [ÎÎ 95%] | NE ^b [12,0, NE ^b] | 7,4 [4,5, 12,7] |
| Indice de risc [ÎÎ 95%] ^c | 0,36 [0,19, 0,66] | |
| Valoare p ^d | < 0,001 | |
| Supraviețuire totală | | |
| Număr de decese (%) | 8 (14,8) | 16 (29,6) |
| Estimare la 36 luni (%) [ÎÎ 95%] | 81,1 [65,5, 90,2] | 55,8 [36,9, 71,0] |
| Indice de risc [ÎÎ 95%] ^{c,d} | 0,43 [0,18, 1,01] | |
| Valoare p ^{e,f} | 0,047 | |
| Răspuns MRD^g | | |
| Număr de răspunsuri MRD, n1/n2 ^h (%) | 44/49 (89,8) | 26/48 (54,2) |
| [ÎÎ 95%] | [77,8 96,6] | [39,2 68,6] |
| Valoare p ⁱ | < 0,001 | |

Notă: Rezultatele de eficacitate din analiza primară (data limită de colectare a datelor la 17 iulie 2019).

^a Timpul de SFE a fost calculat de la momentul randomizării până la data recidivei sau a unei poveri tumorale $\geq 5\%$ și $< 25\%$ blaști după obținerea remisiunii complete (RC), neobținerea RC la sfârșitul tratamentului, malignitate secundară sau deces din orice cauză, în funcție de care dintre aceste momente survine primul.

^b NE = nu poate fi estimat

^c Pe baza modelului Cox stratificat.

^d Indicii de risc actualizați pentru ST (data limită de colectare a datelor la 14 septembrie 2020) au fost de 0,33 (ÎÎ 95%: 0,15 până la 0,72).

^e Valoarea p a fost derivată utilizând un test de rang logaritmic stratificat.

^f Criteriul final nu a fost testat în mod formal. Valoarea p nu a fost ajustată pentru multiplicitate.

^g Răspunsul MRD a fost definit ca MRD detectabilă prin tehnica PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: numărul de pacienți la care se obține un răspuns MRD după o valoare a MRD inițială $\geq 10^{-4}$ sau $< 10^{-4}$; n2: număr de pacienți evaluați.

ⁱ Valoarea p a fost derivată utilizând testul Cochran Mantel Haenszel.

Durata mediană a monitorizării globale pentru SFE a fost de 51,9 luni (ÎÎ 95%: 47,2, 62,1). La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie SOC de consolidare (HC3), estimatul Kaplan-Meier la 36 luni al SFE a fost de 27,6% (ÎÎ 95%: 16,2, 40,3) în comparație cu 63,3% (ÎÎ 95%: 48,7, 74,8) la pacienții cărora li s-a administrat BLINCYTO, iar indicele de risc (ÎÎ 95%) a fost de 0,35 (0,20, 0,61).

Timpul median al monitorizării pentru SG a fost de 55,2 luni pentru populația totală și a fost similar între brațele de tratament. Estimatul Kaplan-Meier la 36 luni a fost de 49,0% (ÎÎ 95%: între 34,8 și 61,8) la brațul de tratament cu chimioterapie (HC3) și de 80,8% (ÎÎ 95%: între 67,3 și 89,2) la brațul de tratament cu BLINCYTO, iar riscul relativ (ÎÎ 95%) a fost de 0,33 (0,16, 0,66). Timpul median până la transplant a fost de 1,7 luni (interval: între 1 lună și 4 luni) în brațul de tratament cu HC3 și de 1,9 luni (interval: între 1 lună și 3 luni) în brațul de tratament cu BLINCYTO.

S-a raportat o incidență mai mare a numărului de cazuri de TCSH alogen după evaluarea inițială în brațul de tratament cu BLINCYTO în comparație cu brațul HC3; 82,5% (47 din 57) din subiecții din brațul de tratament cu HC3 și 94,4% (51 din 54) din subiecții din brațul de tratament cu BLINCYTO. În brațul de tratament cu HC3, 39 din 57 de subiecți (68,4%) au primit un transplant în timpul unei remisiuni complete, în vreme ce 51 din 54 de subiecți (94,4%) din brațul de tratament cu BLINCYTO au primit un transplant în timpul unei remisiuni complete.

La 100 de zile post-transplant, rata mortalității a ajuns la 3,9% (ÎÎ 95%: între 1,0 și 14,8) în brațul de tratament cu BLINCYTO și la 5,1% (ÎÎ 95%: între 1,3 și 19,0) în brațul de tratament cu chimioterapie (HC3). Timpul median Kaplan-Meier până la deces a fost de 1 558,0 zile în brațul de tratament cu

HC3 (Î 95%: 431,0 zile, NE) și nu a fost atins în brațul de tratament cu blinatumomab (Î 95%: NE, NE).

Siguranța și eficacitatea BLINCYTO au fost evaluate, de asemenea, în cadrul unui studiu deschis, multicentric, cu un singur braț, care a inclus 93 pacienți copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată (recidivă secundară sau ulterioară la nivelul măduvei osoase, și recidivă la nivelul măduvei osoase în orice moment după TCSH alogen sau refractară la alte tratamente și, de asemenea, cu > 25% celule blastice la nivelul măduvei osoase) (MT103-205). Acest studiu a constatat din două părți, o parte de stabilire a dozei pentru identificarea schemei adecvate de dozaj urmată de o parte cu un singur braț de monitorizare a eficacității utilizării acestei scheme.

BLINCYTO a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. În partea de stabilire a dozei din studiu, au fost evaluate doze de până la 30 mcg/m²/zi. Doza recomandată pentru partea de extindere a farmacocineticii (PK) din studiu și pentru cea de eficacitate a fost stabilită la 5 mcg/m²/zi în zilele 1-7 și 15 mcg/m²/zi în zilele 8-28 pentru ciclul 1 și 15 mcg/m²/zi în zilele 1-28 pentru ciclurile următoare. A fost posibilă ajustarea dozei în cazul reacțiilor adverse. Pacienților care au răspuns la tratamentul cu BLINCYTO, însă au recidivat ulterior li s-a oferit opțiunea de a primi din nou tratament cu BLINCYTO.

Populația tratată (în partea de stabilire a dozei, cea de creștere a PK și cea de eficacitate) a inclus 70 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin 1 perfuzie de BLINCYTO la doza recomandată; numărul mediu de cicluri de tratament a fost 1,5. Vârsta mediană a pacienților tratați a fost de 8 ani (interval: 7 luni până la 17 ani), 40 din 70 (57,1%) făcuseră TCSH alogen anterior administrării de BLINCYTO, iar 39 din 70 (55,7%) aveau boală refractară. Majoritatea pacienților aveau o încărcătură tumorală mare (≥ 50% blaști leucemici la nivelul măduvei osoase) la momentul inițial cu o mediană de 75,5% celule blastice la nivelul măduvei osoase.

Un număr de 20 din cei 70 pacienți (28,6%) au obținut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament, 17 din 20 (85%) fiind înregistrate în cadrul primului ciclu de tratament. Patru pacienți au înregistrat măduva osoasă M1, dar nu au îndeplinit criteriile de refacere a numărului de celule din sângele periferic pentru RC sau RCh*. Unsprezece dintre cei 20 de pacienți (55%) care au înregistrat RC/RCh* au primit un TCSH. RC/RCh* pentru pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani a fost de 40,0% (4/10), pentru pacienții cu vârste între 2 și 6 ani a fost de 30,0% (6/20); și pentru pacienții cu vârsta de 7 până la 17 ani a fost de 25,0% (10/40). La trei pacienți cu vârsta < 1 an refractari la tratamentul anterior și fără TCSH alogen anterior s-a administrat un ciclu de BLINCYTO la o doză de 5-15 mcg/m²/zi. Niciunul dintre cei 3 subiecți < 1 an nu au înregistrat RC/RCh*, 1 pacient avea boală progresivă (SG 2,3 luni) și 2 au fost nerespondenți (SG 1,1 luni și, respectiv, 8,7 luni). Tipul de reacții adverse observate la nou-născuți a fost similar celor observate la copii și adolescenți în ansamblu. Vezi tabelul 12 pentru rezultatele privind eficacitatea.

Tabel 12. Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu vârsta < 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată (MT103-205)

| | N = 70 |
|--|----------------------------------|
| RC ^a /RCh ^{*b} , n (%) [95% Î] | 20 (28,6%) [18,4% – 40,6%] |
| RC, n (%) [95% Î] | 11 (15,7%) [8,1% – 26,4%] |
| RCh [*] , n (%) [95% Î] | 9 (12,9%) [6,1% – 23,0%] |
| Răspuns MRD complet pentru RC /RCh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95% Î] | 11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9] |
| RC, n1/n2 ^d (%) [95% Î] | 6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3] |
| RCh [*] , n1/n2 ^d (%) [95% Î] | 5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3] |
| Mediană supraviețuire ^e fără recidivă (SFR) ^e pentru RC/RCh [*] [95% Î] | 6,8 luni [2,2 până la 12,0 luni] |
| Mediană supraviețuire totală [95% Î] | 7,5 luni [4,0 până la 11,8 luni] |
| Mortalitatea la 100 zile după TCSH alogen ^f | |
| n/N (%), [95% Î] | 1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%] |

^a RC a fost definită ca măduvă M1 (proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase), absența semnelor de blaști în circulație sau boală extramedulară și refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 100\ 000/\text{microlitru}$ și număr absolut de neutrofile [NAN] $> 1\ 000/\text{microlitru}$) și absența recidivei în decurs de 28 de zile.

^b RCh* a fost definită ca măduvă M1 (proporție $\leq 5\%$ de blaști la nivelul măduvei osoase), absența semnelor de blaști în circulație sau boală extramedulară și refacere parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $> 50\ 000/\text{microlitru}$ și NAN $> 500/\text{microlitru}$) și absența recidivei în decurs de 28 de zile.

^c Răspuns MRD complet Absența oricărui semnal detectabil de celule leucemice prin tehnica PCR sau citometrie în flux.

^d n1: numărul de pacienți care au înregistrat răspuns MRD și stadiul de remisie respectiv; n2: numărul de pacienți care au înregistrat stadiul de remisie respectiv. Un respondent RC/RCh* cu date MRD lipsă a fost considerat un nerespondent MRD.

^e Recidiva a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaști la nivelul măduvei osoase mai mare de 25% după RC) sau ca recidivă extramedulară.

^f Doar pacienții cu TCSH în remisie RC/RCh* (fără utilizarea agenților anti-leucemie anterior TCSH) sunt incluși.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica blinatumomab pare să fie lineară pe un interval al dozelor cuprins între 5 și 90 mcg/m² și zi (aproximativ echivalent cu 9-162 mcg/zi) administrate la pacienți adulți. În urma administrării prin perfuzie intravenoasă continuă, concentrația plasmatică la starea de echilibru (*steady state serum concentration*, C_{ss}) a fost atinsă în interval de o zi și a rămas stabilă în timp. Creșterea valorilor medii ale C_{ss} a fost aproximativ proporțională cu doza din intervalul testat. La administrarea unor doze terapeutice de 9 mcg/zi și de 28 mcg/zi pentru LLA recidivată sau refractară, valoarea medie (DS, deviație standard) a C_{ss} a fost de 228 (356) pg/ml și, respectiv, de 616 (537) pg/ml. Farmacocinetica blinatumomab la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă a fost similară cu cea a pacienților cu LLA refractară sau recidivată.

Distribuție

Valoarea medie (DS) a volumului de distribuție estimată pe baza ratei de eliminare în faza finală (V_z) a fost de 4,35 (2,45) l în contextul administrării prin perfuzie continuă a blinatumomab.

Metabolizare

Calea de metabolizare a blinatumomab nu a fost descrisă. Similar altor proteine terapeutice, se anticipează că blinatumomab va fi descompus în peptide mici și aminoacizi pe căi catabolice.

Eliminare

Valoarea medie estimată (DS) a clearance-ului sistemic în contextul administrării sub formă de perfuzie intravenoasă continuă la pacienții tratați cu blinatumomab în studiile clinice a fost de 3,11 (2,98) l/oră. Valoarea medie (DS) a timpului de înjumătățire plasmatică a fost de 2,10 (1,41) ore. Cantitățile de blinatumomab eliminate în urină la administrarea dozelor pentru uz clinic testate au fost neglijabile.

Suprafață corporală, sex și vârstă

A fost realizată o analiză farmacocinetică a populației pentru a se evalua efectele caracteristicilor demografice asupra farmacocineticii blinatumomab. Rezultatele sugerează faptul că vârsta (7 luni până la 80 de ani) și sexul nu influențează farmacocinetica blinatumomab. Aria suprafeței corporale (0,37 până la 2,70 m²) influențează farmacocinetica blinatumomab. Cu toate acestea, influența este neglijabilă la adulți, iar la copii și adolescenți se recomandă dozarea bazată pe aria suprafeței corporale.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii privind farmacocinetica blinatumomab la pacienți cu insuficiență renală.

Analizele farmacocinetice au indicat valori medii ale clearance-ului blinatumomab de aproximativ 2 ori mai mari la pacienții cu disfuncție renală moderată față de cei cu funcție renală normală. Deși variabilitatea inter-individuală a fost mare (CV de până la 96,8%), valorile clearance-ului plasmatic la pacienții cu disfuncție renală s-au încadrat, în esență, în intervalul observat la pacienții cu funcție renală normală, și nu se anticipează un impact clinic semnificativ al funcției renale asupra rezultatelor clinice.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii privind farmacocinetica blinatumomab la pacienți cu insuficiență hepatică. Efectul disfuncției hepatice asupra clearance-ului blinatumomab a fost evaluat pe baza valorilor ALT și AST inițiale. Analiza farmacocinetică a populației de pacienți a indicat faptul că nu există nicio corelație între valorile ALT sau AST și clearance-ul blinatumomab.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica blinatumomab pare să fie lineară pe un interval al dozelor cuprins între 5 și 30 mcg/m²/zi la pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară. La dozele recomandate de 5 și 15 mcg/m²/zi, valorile concentrației medii (DS) în stare de echilibru (C_{ss}) au fost 162 (179) și 533 (392) pg/ml și respectiv. Volumul mediu estimat (DS) al distribuției (V_z), clearance-ul (CL) și timpul de înjumătățire terminală (t_{1/2,z}) au fost de 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/h/m² și, respectiv, 2,19 (1,53) ore.

Farmacocinetica blinatumomabului la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, a fost caracterizată cu o medie estimată (AS) C_{ss} la 15 mcg/m²/zi, iar CL a fost de 921 (1010) pg/ml și respectiv 0,988 (0,450) l/oră/m²; valorile observate nu sunt considerate a fi diferite clinic de cele de la pacienții cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară. Volumul de distribuție și timpul de înjumătățire nu au putut fi estimate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate cu blinatumomab și surogatul murin au relevat efectele farmacologice anticipate (inclusiv eliberarea de citokine, scăderea numărului de leucocite, depleția limfocitelor B, creșterea numărului de limfocite T, scăderea celularității la nivelul țesuturilor limfoide). Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Nu au fost realizate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu blinatumomab. Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale efectuat la șoareci, molecula murină surogat a traversat bariera placentară în proporție limitată (raport al concentrației plasmatice făt/mamă < 1%) și nu a indus toxicitatea embrio-fetală sau efecte teratogene. Depleția preconizată a limfocitelor B și T a fost observată la femelele gestante însă nu au fost evaluate efectele hematologice la fete. Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectele induse de tratament asupra fertilității. Studiile de toxicitate cu surogat murin nu au evidențiat efecte asupra organelor de reproducere a șoarecilor masculi sau femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Acid citric monohidrat (E330)
Trehaloză dihidrat
Clorhidrat de lizină
Polisorbat 80 (E433)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustare de pH)

Soluție (stabilizantă):

Acid citric monohidrat (E330)
Clorhidrat de lizină
Polisorbat 80 (E433)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustare de pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

5 ani

Soluție reconstituită:

S-a demonstrat că soluția în uz își menține stabilitatea fizico-chimică timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 4 ore la sau sub 27°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire elimină riscurile de contaminare microbiană, soluția reconstituită trebuie diluată imediat. Dacă nu este diluată imediat, perioadele și condițiile de păstrare a soluției în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Soluție diluată (pungă cu soluție perfuzabilă preparată)

S-a demonstrat că soluția în uz își menține stabilitatea fizico-chimică timp de 10 zile la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 96 ore la sau sub 27°C.

Din punct de vedere microbiologic, pungile cu soluție perfuzabilă preparată trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare ambalaj BLINCYTO conține 1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și 1 flacon cu soluție stabilizantă:

- 38,5 micrograme blinatumomab pulbere într-un flacon (din sticlă tip I) cu dop (cauciuc elastomeric), sigiliu (aluminiu) și capac tip flip off și
- 10 ml soluție pentru într-un flacon (din sticlă tip I) cu dop (cauciuc elastomeric), sigiliu (aluminiu) și capac tip flip off.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare aseptică

Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei. Prepararea soluției BLINCYTO trebuie:

- să se efectueze în condiții aseptice de către personal calificat în conformitate cu normele de bună practică privind pregătirea aseptică a preparatelor cu administrare parenterală.
- să fie realizată într-o hotă cu flux laminar sau cabinet de siguranță biologică luându-se măsuri de precauție standard pentru manipularea în siguranță a medicamentelor cu administrare intravenoasă.

Este foarte important ca instrucțiunile de preparare și administrare furnizate la acest punct să fie respectate cu strictețe pentru a se reduce la minim erorile de medicație (inclusiv subdozajul și supradozajul).

Alte instrucțiuni

- BLINCYTO este compatibil cu pungi de perfuzie/pompe de perfuzie din poliolefină, PVC non-di-etilhexil-ftalat (non-DEHP) sau din acetat de vinil etil (AVE).
- La sfârșitul perfuziei, orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea soluției perfuzabile BLINCYTO

Aceste materiale sunt de asemenea necesare, **nefiind** însă incluse în ambalaj:

- Seringi de unică folosință sterile
- Ac(e) cu dimensiunea de 21-23G (recomandate)
- Apă pentru preparate injectabile
- Pungă de perfuzie cu 250 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile:
 - Pentru a reduce la minimum numărul transferurilor aseptice, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie preumplute cu 250 ml de soluție. **Calculul dozelor de BLINCYTO se bazează pe un volum în exces, de regulă de 265 până la 275 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.**
 - Se vor utiliza numai pungi de perfuzie/pompe de perfuzie din poliolefină, PVC non-di-etilhexil-ftalat (non-DEHP) sau din acetat de vinil etil (AVE).
- Tub de perfuzie intravenoasă din poliolefină, PVC non-DEHP sau AVE cu filtru încorporat steril, apirogen, cu dimensiunea porilor de 0,2 micrometri și capacitate redusă de legare a proteinelor.
 - Asigurați-vă că tubul de perfuzie este compatibil cu pompa de perfuzie.

Reconstituiți BLINCYTO cu apă pentru preparate injectabile. Nu reconstituiți flacoanele de BLINCYTO folosind soluția (stabilizantă).

Pentru a pregăti tubul pentru administrare intravenoasă, utilizați numai soluția din punga care conține soluția perfuzabilă BLINCYTO FINALĂ. Nu amorsați tubul cu soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Reconstituirea BLINCYTO

1. Determinați numărul de flacoane BLINCYTO necesare pentru o doză și durata perfuziei.
2. Cu ajutorul unei seringi, reconstituiți conținutul fiecărui flacon de BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind 3 ml de apă pentru preparate injectabile. Direcționați apa spre pereții flaconului de BLINCYTO, nu direct spre pulberea liofilizată.
 - **Nu reconstituiți BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind soluția stabilizantă.**
 - După adăugarea apei pentru preparate injectabile la pulberea pentru concentrat, se obține un volum total de 3,08 ml ce corespunde unei concentrații finale de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
3. Conținutul trebuie amestecat ușor pentru a se evita formarea excesivă de spumă.
 - **Nu agitați.**
4. Verificați vizual soluția reconstituită pentru a detecta prezența eventualelor particule sau modificări de culoare în timpul reconstituirii și anterior perfuzării. Soluția rezultată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.
 - **Nu utilizați soluția dacă aceasta este tulbure sau s-a precipitat.**

Prepararea pungii pentru perfuzie BLINCYTO

Verificați doza prescrisă și durata perfuziei pentru fiecare pungă de perfuzie BLINCYTO. Pentru a reduce la minim erorile, **utilizați volumele specifice menționate în tabelele 13 și 14 pentru a prepara punga de perfuzie BLINCYTO.**

- Tabelul 13 pentru pacienții cu greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg
 - Tabelul 14 pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg
1. Utilizați o pungă de perfuzie preumplută cu 250 ml soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile care conține de regulă un volum total de 265 până la 275 ml.
 2. Pentru crearea unei pelicule stabilizante pe suprafața interioară a pungii preumplute de perfuzie, utilizând o seringă, transferați în condiții de asepsie 5,5 ml din soluția stabilizantă în punga de perfuzie. Amestecați ușor conținutul pungii pentru a evita formarea bulelor de aer. Aruncați soluția (stabilizantă) rămasă.
 3. Cu ajutorul unei seringi, introduceți volumul necesar de soluție reconstituită BLINCYTO în punga de perfuzie conținând soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția (stabilizantă). Amestecați ușor conținutul pungii pentru a evita formarea bulelor de aer.
 - Consultați tabelul 13 pentru pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg pentru volumul specific de soluție reconstituită BLINCYTO.
 - Consultați tabelul 14 pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 45 kg (doza bazată pe SC) pentru volumul specific de soluție reconstituită BLINCYTO.
 - Aruncați flaconul conținând orice soluție reconstituită BLINCYTO neutilizată.
 4. În condiții de asepsie, conectați linia de perfuzie intravenoasă la punga cu soluție perfuzabilă prin capătul dotat cu filtru steril de 0,2 microni. Asigurați-vă că tubul de perfuzie este compatibil cu pompa de perfuzie.
 5. Îndepărtați aerul din punga de perfuzie. Acest lucru este extrem de important la utilizarea cu o pompă de perfuzie portabilă.
 6. **Spălați linia intravenoasă numai cu soluția din punga care conține soluția perfuzabilă BLINCYTO FINALĂ.**
 7. Dacă nu este administrată imediat, soluția trebuie păstrată la frigider la temperaturi între 2°C - 8°C.

Tabel 13. Pentru pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg: volumele de soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, de soluție stabilizatoare și de soluție reconstituită BLINCYTO care trebuie introduse în punga de perfuzie

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|-------------|--------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | 5,5 ml | |
| | | | | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | Volum | Flacoane |
| 24 ore | 9 mcg/zi | 10 ml/oră | 0,83 ml | 1 |
| | 28 mcg/zi | 10 ml/oră | 2,6 ml | 1 |
| | | | | |
| 48 ore | 9 mcg/zi | 5 ml/oră | 1,7 ml | 1 |
| | 28 mcg/zi | 5 ml/oră | 5,2 ml | 2 |
| | | | | |
| 72 ore | 9 mcg/zi | 3,3 ml/oră | 2,5 ml | 1 |
| | 28 mcg/zi | 3,3 ml/oră | 8 ml | 3 |
| | | | | |
| 96 ore | 9 mcg/zi | 2,5 ml/oră | 3,3 ml | 2 |
| | 28 mcg/zi | 2,5 ml/oră | 10,7 ml | 4 |

Tabel 14. Pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 45 kg: volumele de soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, de soluție stabilizatoare și de soluție reconstituită BLINCYTO care trebuie introduse în punga de perfuzie

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 24 ore | 5 mcg/m ² /zi | 10 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 10 ml/oră | 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 | | | |

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 48 ore | 5 mcg/m ² /zi | 5 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 5 ml/oră | 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 |

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 72 ore | 5 mcg/m ² /zi | 3,3 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 3,3 ml/oră | 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 |

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 96 ore | 5 mcg/m ² /zi | 2,5 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 2,5 ml/oră | 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 | | | |

SC = suprafață corporală

*Siguranța asociată administrării BLINCYTO pentru SC mai mică de 0,4 m² nu a fost stabilită.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1047/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Noiembrie 2015
Data ultimei reînnoiri: 9 martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

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

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să includă numele și adresa fabricantului responsabil cu punerea pe piață a lotului respectiv.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea BLINCYTO în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze cu autoritatea competentă națională cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicarea cu mass-media, modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop informarea asupra riscurilor importante asociate cu BLINCYTO, și anume asupra erorilor de medicație și a evenimentelor neurologice.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat BLINCYTO, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (HCP) și pacienților/persoanelor care îi îngrijesc, care se așteaptă să prescrie, distribuie și utilizeze BLINCYTO, le sunt furnizate următoarele pachete educaționale:

- Material educațional pentru medici
- Material educațional pentru farmaciști
- Material educațional pentru asistente medicale
- Material educațional pentru pacienți/persoane care îi îngrijesc
- Cardul pacientului

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină:

1. Un link către **Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)**
2. **Ghidul pentru medici** trebuie să conțină următoarele elemente principale:
 - Observații privind importanța raportării RA
 - Informații cheie cu privire la tratamentul cu BLINCYTO, administrare și doze, durată de spitalizare, întreruperea și/sau întreruperea definitivă a tratamentului
 - Cererea de furnizare a materialelor educaționale pentru farmaciști, asistenți medicali și pacienți/persoanele care îi îngrijesc
 - Cererea de consiliere a pacienților și de furnizare a materialelor educaționale pentru pacienți/persoanele care îi îngrijesc

Erorile de medicație (EM)

- Informații cheie privind erorile de medicație observate în legătură cu BLINCYTO

Evenimente neurologice

- Informații cheie privind evenimentele neurologice observate în legătură cu BLINCYTO și abordarea terapeutică a neurotoxicității
- Recomandare de monitorizare a pacienților pentru semne și simptome de neurotoxicitate

Consilierea pacientului

- Mesajul cheie de comunicat pacienților, mai exact recomandările adresate pacienților în cadrul consilierii:
 - Să nu conducă vehicule în timp ce utilizează BLINCYTO
 - Cum să reducă riscul de EM în timp ce utilizează pompa de perfuzie
 - Să contacteze medicul curant/asistentul medical dacă prezintă simptome neurologice sau întâmpină probleme cu pompa de perfuzie

Materialul educațional pentru farmaciști trebuie să conțină:

1. Un link către **Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)**
2. **Ghidul pentru farmaciști** trebuie să conțină următoarele elemente principale:
 - Observații privind importanța raportării RA
 - Informații cheie privind erorile de medicație observate în legătură cu BLINCYTO și dozajul BLINCYTO
 - Informații cheie privind procedurile de reconstituire și de pregătire a soluției perfuzabile BLINCYTO pentru administrare intravenoasă în condiții aseptice, folosind tehnici aseptice

Materialul educațional pentru asistente medicale trebuie să conțină:

1. Un link către **Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)**
2. **Ghidul pentru asistente medicale**, incluzând următoarele elemente principale:
 - Observații privind importanța raportării RA
 - Descrierea procedurilor de administrare specifice BLINCYTO
 - Informații cheie privind evenimentele neurologice, monitorizarea și managementul pacientului pentru semne și simptome de evenimente neurologice precoce
 - Informații cheie privind erorile de medicație observate în legătură cu BLINCYTO
 - Mesajul cheie de comunicat pacienților, mai exact recomandările adresate pacienților în cadrul consilierii:
 - Să nu conducă vehicule în timp ce utilizează BLINCYTO
 - Cum să reducă riscul de EM în timp ce utilizează pompa de perfuzie
 - Să contacteze medicul curant/asistentul medical dacă prezintă simptome neurologice sau întâmpină probleme cu pompa de perfuzie

Materialul educațional pentru pacienți(incluzând persoanele care îi îngrijesc trebuie să conțină:

1. **Ghidul cu informații pentru pacient**, incluzând următoarele elemente principale:
 - Observații privind importanța raportării RA
 - Descriere a procedurilor de administrare a BLINCYTO și cum se reduce riscul de EM în timpul utilizării pompei de perfuzie
 - Descriere a principalelor semne și/sau simptome ale evenimentelor neurologice și importanța notificării medicului curant sau a asistentei medicale imediat dacă apar simptomele
 - Recomandare pentru pacienți de a nu conduce în timp ce utilizează BLINCYTO
2. Un link către **Prospectul pentru pacient**

Cardul pacientului trebuie să conțină:

- Un mesaj pentru profesioniștii din domeniu sănătății care tratează pacientul, de avertizare în orice moment, inclusiv condițiile de urgență, care să specifice că pacientul utilizează BLINCYTO
- Datele de contact ale medicului care prescrie BLINCYTO
- Data de începere a tratamentului cu BLINCYTO
- Informații despre când anume trebuie să contacteze medicul sau asistentul medical
- Observații privind importanța raportării RA

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descriere | Data de finalizare |
|--|---------------------------|
| Studiu de siguranță post-autorizare non-intervențional (PASS): Studiul 20150136: un studiu observațional privind siguranța și eficacitatea blinatumomabului, utilizarea și practicile de tratament*. | Q12025 |

* Protocolul studiului trebuie elaborat și prezentat PRAC pentru evaluare în decurs de 2 luni după emiterea deciziei Comisiei Europene.

| Descriere | Data de finalizare |
|---|---------------------------|
| Studiu de siguranță post-autorizare non-intervențional (PASS): Studiul 20180130: un studiu observațional pentru a caracteriza în continuare siguranța pe termen lung a BLINCYTO, inclusiv aspectele de dezvoltare, HSCT și malignitatea secundară la pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursori ai celulelor B care au fost tratați fie cu blinatumomab, fie prin chimioterapie și ulterior transplant*. | Q42038 |

* Protocolul studiului trebuie elaborat și prezentat PRAC pentru evaluare în decurs de 3 luni după emiterea deciziei Comisiei Europene.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
blinatumomab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține blinatumomab 38,5 micrograme.
După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon conține blinatumomab
12,5 micrograme/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: acid citric monohidrat (E330), trehaloză dihidrat, clorhidrat de lizină, polisorbata 80 (E433) și
hidroxid de sodiu.
Soluție stabilizantă: acid citric monohidrat (E330), clorhidrat de lizină, polisorbata 80 (E433), hidroxid
de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Pentru informații suplimentare se va consulta prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon cu pulbere.
1 flacon cu soluție stabilizantă. A se adăuga numai în punga cu soluție de clorură de sodiu.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita soluția reconstituită.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1047/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BLINCYTO 38,5 mcg pulbere pentru concentrat
blinatumomab
IV după reconstituire și diluare

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLUȚIE STABILIZANTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție stabilizantă.
BLINCYTO

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se adăuga numai în punga cu soluție de clorură de sodiu.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă blinatumomab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va oferi, de asemenea, următoarele materiale educaționale:
 - Broșura educațională pentru pacienți și persoanele care îi îngrijesc, care conține informații importante privind siguranța, informații de care trebuie să țineți cont înainte de a începe tratamentul cu BLINCYTO și pe durata tratamentului cu BLINCYTO.
 - Cardul pacientului, cu datele de contact ale echipei medicale în îngrijirea căreia vă aflați și cu informații despre când anume trebuie să contactați medicul sau asistentul medical. Purtați permanent acest card asupra dumneavoastră.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este BLINCYTO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BLINCYTO
3. Cum să utilizați BLINCYTO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BLINCYTO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BLINCYTO și pentru ce se utilizează

Substanța activă din compoziția BLINCYTO este blinatumomab. Acesta aparține unei clase de medicamente denumite medicamente antineoplazice, care țintesc celulele canceroase.

BLINCYTO este utilizat în tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută. Leucemia limfoblastică acută este o formă de cancer al sângelui, caracterizat prin creșterea necontrolată a unui anumit tip de globule albe sanguine denumite „limfocite B”. Acest medicament acționează prin stimularea sistemului dumneavoastră imunitar să atace și distrugă aceste globule albe sanguine anormale, de tip canceros. BLINCYTO este utilizat atunci când leucemia limfoblastică acută a revenit sau nu a răspuns la tratamentul anterior (denumită leucemie limfoblastică acută refractară/recidivată).

Acesta este utilizat, de asemenea, la pacienții adulți cu leucemie limfoblastică acută, care încă mai prezintă un număr mic de celule canceroase, rămase după tratamentul anterior (denumită boală minimă reziduală).

BLINCYTO se utilizează pentru tratamentul copiilor (≥ 1 an), adolescenților și adulților tineri cu leucemie limfoblastică acută (LLA) atunci când tratamentele anterioare nu au funcționat sau au încetat să mai funcționeze.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BLINCYTO

Nu utilizați BLINCYTO

- dacă sunteți alergic(ă) la blinatumomab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați BLINCYTO, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vi se aplică oricare din următoarele. BLINCYTO ar putea să nu fie potrivit pentru dumneavoastră:

- dacă ați avut vreodată probleme neurologice, de exemplu tremurături (sau tremor), senzații anormale, convulsii, pierderi de memorie, stări de confuzie, dezorientare, pierderi de echilibru sau dificultate de a vorbi. Dacă încă vă confrunțați cu probleme neurologice active sau afecțiuni neurologice, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă leucemia s-a răspândit la nivelul creierului și/sau măduvei spinării, medicul dumneavoastră va trebui să vă trateze mai întâi aceste afecțiuni înainte de a începe tratamentul cu BLINCYTO. Este posibil ca acesta să efectueze teste de evaluare a sistemului dumneavoastră nervos înainte de a decide dacă este recomandat să utilizați BLINCYTO. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă acorde îngrijiri speciale în timpul tratamentului cu BLINCYTO.
- dacă aveți o infecție activă.
- dacă ați avut vreodată reacții cauzate de perfuzie când ați utilizat anterior BLINCYTO. Simptomele pot include respirație șuierătoare, înroșirea feței, umflarea feței, dificultăți de respirație, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială.
- în cazul în care credeți că ați putea avea nevoie să vi se efectueze vaccinări în viitorul apropiat, inclusiv cele necesare pentru a călători în alte țări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate cu două săptămâni înainte, în aceeași perioadă sau în lunile ulterioare primirii tratamentului cu BLINCYTO. Medicul dumneavoastră va verifica dacă este recomandat să vi se efectueze vaccinul.

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă vă confrunțați cu oricare dintre reacțiile adverse următoare în timp ce primiți BLINCYTO, deoarece poate fi necesară tratarea acestora și ajustarea dozei dumneavoastră:

- dacă aveți convulsii, dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, stări de confuzie și dezorientare sau pierderi de echilibru.
- dacă aveți frisoane sau tremur, sau vă este cald; în acest caz, ar trebui să vă verificați temperatura deoarece este posibil să aveți febră – acestea pot fi simptome ale prezenței unei infecții.
- dacă dezvoltăți o reacție adversă oricând pe durata perfuziei, cum ar fi amețală, stare de leșin, greață, umflarea feței, dificultate de a respira, respirație șuierătoare sau erupție pe piele.
- dacă aveți durere de stomac severă și persistentă, cu sau fără greață și vărsături, care pot fi simptome ale unei afecțiuni grave și potențial letale cunoscută ca pancreatită (inflamația pancreasului).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru semne și simptome ale acestor reacții.

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă deveniți gravidă în timpul tratamentului cu BLINCYTO. Medicul va dori probabil să discute cu dumneavoastră despre precauțiile ce se impun în efectuarea vaccinărilor pentru copilul dumneavoastră.

Înainte de fiecare ciclu de perfuzie cu BLINCYTO, vi se vor da medicamente care ajută la ameliorarea unei complicații cu potențial de a vă pune viața în pericol, denumită sindrom de liză tumorală, care este provocată de tulburări ale echilibrului chimic de la nivel sanguin cauzate de descompunerea celulelor canceroase muribunde. De asemenea, vi se pot da medicamente pentru ameliorarea febrei.

Este posibil să aveți o scădere severă a numărului de globule albe sanguine (neutropenie), uneori asociată cu febră (neutropenie febrilă), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice sau creșterea valorilor de acid uric din sânge în timpul tratamentului în special în primele câteva zile după începerea tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge în mod regulat pentru a vă monitoriza numărul celulelor sanguine în timpul tratamentului cu BLINCYTO.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea BLINCYTO la copii cu vârsta sub 1 an.

BLINCYTO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepție

Femeile care pot rămâne însărcinate trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și cel puțin timp de 48 de ore după ultimul tratament. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a afla care sunt metodele adecvate de contracepție.

Sarcina

Nu se cunosc efectele BLINCYTO la femeile gravide, dar pe baza mecanismului de acțiune al acestuia se poate spune că BLINCYTO poate afecta fătul. Nu trebuie să utilizați BLINCYTO în timpul sarcinii decât dacă medicul dumneavoastră consideră că este cel mai bun medicament pentru dumneavoastră.

Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu BLINCYTO, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Medicul va dori probabil să discute cu dumneavoastră despre precauțiile ce se impun în efectuarea vaccinărilor pentru copilul dumneavoastră.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului și timp de cel puțin 48 de ore după primirea ultimului tratament. Nu se cunoaște dacă BLINCYTO se excretă în laptele matern, dar un risc pentru sugar nu poate fi exclus.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu trebuie să conduceți, să manevrați utilaje grele sau să vă angajați în activități periculoase pe durata tratamentului cu BLINCYTO. BLINCYTO poate cauza probleme neurologice precum amețeală, convulsii, stare de confuzie, tulburări de coordonare și echilibru.

BLINCYTO conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) într-o perfuzie cu durata de 24 de ore, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați BLINCYTO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta dacă nu sunteți sigur.

Cum este administrat BLINCYTO

BLINCYTO vi se va administra într-o venă (intravenos) în mod continuu, timp de 4 săptămâni, cu ajutorul unei pompe de perfuzie (acesta reprezintă 1 ciclu de tratament). Va urma apoi o pauză de 2 săptămâni în care nu vi se va administra perfuzia. Cateterul pentru perfuzie va rămâne atașat la brațul dumneavoastră pe întreaga durată a fiecărui ciclu de tratament.

BLINCYTO se administrează de obicei în două cicluri de tratament dacă aveți leucemie limfoblastică acută refractară/recidivată sau, într-un ciclu de tratament, dacă aveți leucemie limfoblastică acută minimă reziduală. Dacă răspundeți la acest tratament, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze încă cel mult 3 cicluri suplimentare de tratament. Numărul de cicluri de tratament și doza care vi se vor administra va depinde de modul în care tolerați și răspundeți la BLINCYTO. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre cât timp va dura tratamentul dumneavoastră. La pacienții copii și adolescenți cu leucemie limfoblastică acută cu risc crescut, la prima recidivă, BLINCYTO va fi administrat pentru 1 ciclu de tratament. De asemenea, tratamentul dumneavoastră poate fi întrerupt în funcție de modul în care tolerați BLINCYTO.

Dacă aveți leucemie limfoblastică acută refractară/recidivată, se recomandă ca primele 9 zile de tratament și primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu de tratament să vi se administreze într-un spital sau o clinică sub supravegherea unui medic sau asistente cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Dacă aveți leucemie limfoblastică acută minimă reziduală, se recomandă ca în primele 3 zile de tratament ale primului ciclu și în primele 2 zile ale tratamentelor următoare să vi se administreze medicamentul într-un spital sau o clinică, sub supravegherea unui medic sau asistente cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu leucemie limfoblastică acută cu risc crescut, la prima recidivă, se recomandă ca în primele 3 zile ale ciclului de tratament BLINCYTO să vi se administreze medicamentul într-un spital sau o clinică, sub supravegherea unui medic sau asistente cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Dacă aveți sau ați avut probleme neurologice se recomandă ca tratamentul din primele 14 zile să fie efectuat într-un spital sau o clinică. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă veți putea continua tratamentul acasă după internarea inițială în spital. Administrarea tratamentului poate presupune schimbarea pungii de perfuzie de către o asistentă medicală.

Medicul dumneavoastră va stabili intervalul la care vi se va schimba punga cu soluție perfuzabilă BLINCYTO, care poate varia de la o zi până la fiecare 4 zile. Viteza de perfuzare poate fi mai mare sau mai mică în funcție de cât de des este schimbată punga.

Primul ciclu de tratament

Dacă aveți leucemie limfoblastică acută refractară/recidivată și greutatea dumneavoastră corporală este mai mare sau egală cu 45 kilograme, doza inițială recomandată în primul ciclu de tratament este de 9 micrograme pe zi timp de o săptămână. Medicul dumneavoastră poate decide ulterior să vă crească doza la 28 micrograme pe zi în săptămânile 2, 3 și 4 ale tratamentului dumneavoastră.

Dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mică de 45 kilograme, doza inițială recomandată în primul ciclu de tratament va fi bazată pe greutatea și înălțimea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide ulterior să vă crească doza în săptămânile 2, 3 și 4 ale tratamentului dumneavoastră.

Dacă aveți leucemie limfoblastică acută minimă reziduală, doza dumneavoastră de BLINCYTO va fi de 28 micrograme pe zi pe întreaga durată a primului ciclu.

Dacă sunteți un pacient copil sau adolescent cu leucemie limfoblastică acută cu risc crescut, la prima recidivă, iar greutatea dumneavoastră corporală este mai mică de 45 kilograme, doza recomandată pentru 1 ciclu de tratament va fi bazată pe greutatea și înălțimea dumneavoastră. Dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mare sau egală cu 45 kilograme, doza dumneavoastră de BLINCYTO va fi de 28 micrograme pe zi pe întreaga durată a unui ciclu de tratament.

Ciclurile următoare

Dacă medicul dumneavoastră stabilește că ar trebui să primiți mai multe cicluri de BLINCYTO și dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mare sau egală cu 45 kilograme, pompa de perfuzie vi se va regla pentru administrarea unei doze de 28 micrograme pe zi.

Dacă medicul dumneavoastră stabilește că ar trebui să primiți mai multe cicluri de BLINCYTO și dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mică de 45 kilograme, pompa de perfuzie vi se va regla pentru administrarea unei doze bazate pe greutatea și înălțimea dumneavoastră.

Medicamente administrate înaintea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO

Înainte de tratamentul cu BLINCYTO, vi se vor administra alte medicamente (premedicație) pentru ameliorarea reacțiilor cauzate de perfuzie și a altor reacții adverse posibile. Acestea pot include corticosteroizi (de exemplu dexametazonă).

Cateterul pentru perfuzie

Dacă vi s-a montat un cateter pentru perfuzie, este foarte important să mențineți curată zona din jurul cateterului; altfel ați putea contacta o infecție. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va arăta cum să îngrijiți zona în care este inserat cateterul.

Pompa de perfuzie și tubul de perfuzie intravenoasă

Nu reglați setările pompei de perfuzie, chiar dacă apare o problemă sau se declanșează alarma sonoră a pompei de perfuzie. Orice modificări ale setărilor pompei pot avea drept rezultat administrarea unei doze prea mari sau prea mici.

Contactați imediat medicul sau asistenta dacă:

- există o problemă cu pompa sau alarma sonoră a acesteia s-a declanșat
- punga de perfuzie se golește înainte de momentul stabilit pentru schimbarea acesteia
- dacă pompa de perfuzie se oprește în mod neașteptat. Nu încercați să reporniți pompa.

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor oferi sfaturi cu privire la efectuarea activităților dumneavoastră zilnice având instalată pompa de perfuzie. Dacă aveți întrebări, contactați-l pe medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave.

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații ale acestora:

- senzație de frig, frisoane, febră, bătăi rapide ale inimii, scăderea tensiunii arteriale, dureri musculare, senzație de oboseală, tuse, dificultăți de respirație, confuzie, roșeață, tumefieri sau secreții în zona afectată sau la locul perfuziei - acestea pot fi semne de infecție.
- evenimente neurologice: tremurături (tremor), confuzie, tulburări ale funcției cerebrale (encefalopatie), dificultăți în comunicare (afazie), crize epileptice (convulsii).
- febră, tumefieri, frisoane, scăderea sau creșterea tensiunii arteriale și lichid în plămâni, care ar putea deveni severe - acestea pot fi semne ale unui așa-numit sindrom de eliberare de citokine.
- dacă aveți dureri de stomac severă și persistentă, cu sau fără greață și vărsături, care pot fi simptome ale unei afecțiuni grave și potențial letale cunoscută ca pancreatită (inflamația pancreasului).

Tratamentul cu BLINCYTO poate provoca o scădere a valorilor anumitor globule albe din sânge, asociată sau nu cu febră (neutropenie febrilă sau neutropenie) sau poate duce la creșterea valorilor sanguine de potasiu, acid uric și fosfor și la scăderea valorilor de calciu din sânge (sindrom de liză tumorală). Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge în mod regulat în timpul tratamentului cu BLINCYTO.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții la nivel sanguin cu bacterii, virusuri, sau alte tipuri de infecții
- scăderea valorilor anumitor globule albe sanguine, asociată sau nu cu febră (neutropenie (febrilă), leucopenie), scăderea valorilor globulelor roșii sanguine, scăderea valorilor plachetelor sanguine
- febră, tumefiere, frisoane, scăderea sau creșterea tensiunii arteriale și acumulare de lichid în plămâni, care pot deveni severe (sindromul de eliberare de citokine)
- incapacitate de a dormi
- dureri de cap, tremurături (sau tremor)
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- scăderea tensiunii arteriale
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- greață, diaree, vărsături, constipație, dureri abdominale
- erupție trecătoare pe piele
- durere de spate, durere la nivelul extremităților
- febră (pirexie), umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care poate cauza dificultate de a înghiți sau respira (edem), frisoane
- scăderea valorilor anticorpilor denumiți „imunoglobuline” care ajută sistemul imun să lupte împotriva infecțiilor (scăderea valorilor de imunoglobuline)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALT, AST, GGT)
- reacțiile adverse cauzate de perfuzie pot include respirație șuierătoare, înroșirea feței, umflarea feței, dificultate de a respira, scăderea tensiunii arteriale, creșterea tensiunii arteriale.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecție gravă care poate conduce la insuficiență de organ, șoc septic sau poate cauza decesul (sepsis)
- infecție pulmonară (pneumonie)
- infecție fungică
- creșterea numărului de globule albe sanguine (leucocitoză), scăderea valorilor anumitor globule albe sanguine (limfopenie)
- reacție alergică

- complicații care apar după tratamentul împotriva cancerului care determină creșterea valorilor sanguine de potasiu, acid uric și fosfor și scăderea valorilor sanguine de calciu (sindrom de liză tumorală)
- stare de confuzie, dezorientare
- tulburări ale funcției cerebrale (encefalopatie) precum dificultatea de a comunica (afazie), furnicăături la nivelul pielii (parestezie), crize epileptice, dificultate de a gândi sau prelucra informații, dificultăți de memorie, dificultate de a controla mișcarea (ataxie)
- senzație de somn (somniază), amețelă, amețelă
- probleme ale nervilor care afectează zona capului și gâtului, precum tulburări de vedere, pleoape căzute și/sau aspectul de mușchi căzuți pe o parte a feței, dificultăți de auz sau probleme de înghițire (afectarea nervilor cranieni)
- respirație șuierătoare sau dificultate de a respira (dispnee), senzație de lipsă de aer (insuficiență respiratorie)
- înroșirea feței
- tuse cu eliminare de secreții
- creștere a valorii de bilirubină din sânge
- dureri osoase
- durere în piept sau alt tip de durere
- valori crescute ale anumitor enzime, inclusiv enzime din sânge
- creștere în greutate

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- activarea în exces a celulelor albe din sânge asociate cu inflamația (histiocitoză hemofagocitară)
- umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- febră, umflare, frisoane, scăderea sau creșterea tensiunii arteriale și acumulare de lichid în plămâni, care pot deveni severe și pot cauza decesul (cascadă citokinică)
- o afecțiune care determină scurgeri de lichid de la nivelul vaselor sanguine în organism (sindromul extravazării capilare)
- dificultăți de vorbire.

În plus, reacțiile adverse care au apărut mai frecvent la adolescenți și copii includ:

- scăderea valorilor globulelor roșii sanguine (anemie), scăderea valorilor plachetelor sanguine (trombocitopenie), scăderea valorilor anumitor celule albe sanguine (leucopenie)
- febra (pirexia)
- reacțiile legate de perfuzie pot include umflarea feței, scăderea tensiunii arteriale, tensiunea arterială ridicată (reacție legată de perfuzie)
- creștere în greutate
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BLINCYTO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise:

- A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C).
- A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluție reconstituită (soluția BLINCYTO):

- Dacă se păstrează la frigider, soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 24 ore. Alternativ, flacoanele se pot păstra la temperatura camerei (până la 27°C) până la 4 ore.

Soluție diluată (punga de perfuzie preparată):

Dacă punga de perfuzie este schimbată la domiciliu:

- pungile de perfuzie conținând soluția perfuzabilă BLINCYTO vă vor fi livrate într-un ambalaj special conținând pachete de răcire.
 - Nu deschideți ambalajul de transport.
 - Păstrați ambalajul de transport la temperatura camerei (până la 27°C).
 - Nu păstrați la frigider sau congelați ambalajul de transport.
- Ambalajul de transport va fi deschis de asistenta dumneavoastră și pungile de perfuzie vor fi păstrate la frigider până la momentul administrării.
- Când sunt păstrate la frigider pungile cu soluție preparată pentru perfuzie trebuie utilizate în termen de 10 zile.
- După ce soluția ajunge la temperatura camerei (cel mult 27°C), aceasta va fi perfuzată într-un interval maxim de 96 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BLINCYTO

- Substanța activă este blinatumomab. Fiecare flacon cu pulbere conține 38,5 micrograme de blinatumomab. După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile rezultă o concentrație finală de blinatumomab de 12,5 micrograme/ml.
- Celelalte componente ale pulberii sunt acid citric monohidrat (E330), trehaloză dihidrat, clorhidrat de lizină, polisorbat 80 (E433) și hidroxid de sodiu.
- Soluția stabilizantă conține acid citric monohidrat (E330), clorhidrat de lizină, polisorbat 80 (E433), hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată BLINCYTO și conținutul ambalajului

BLINCYTO este o pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
Fiecare ambalaj cu BLINCYTO conține:

- 1 flacon din sticlă conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă.
- 1 flacon din sticlă conținând o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius 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

Irlanda

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

BLINCYTO se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de perfuzare constantă, pe o perioadă de până la 96 de ore, utilizându-se o pompă de perfuzie.

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

Doza zilnică recomandată este în funcție de greutatea corporală. Pacienții cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg primesc o doză fixă, iar la pacienții cu o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafața corporală a pacientului (SC). Vezi tabelul de mai jos pentru doza zilnică recomandată în LLA cu precursor de celulă B recidivată sau refractară.

| Greutate corporală | Ciclul 1 | | | Cicluri ulterioare | |
|---|--|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | Zilele 1-7 | Zilele 8-28 | Zilele 29-42 | Zilele 1-28 | Zilele 29-42 |
| Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă) | 9 mcg/zi în perfuzie continuă | 28 mcg/zi în perfuzie continuă | Interval de 14 zile fără tratament | 28 mcg/zi în perfuzie continuă | Interval de 14 zile fără tratament |
| Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC) | 5 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi) | 15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi) | | 15 mcg/m ² /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi) | |

Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B cu risc crescut, la prima recidivă li se poate administra 1 ciclu de tratament cu BLINCYTO după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare. Vezi tabelul de mai jos pentru doza zilnică recomandată în funcție de greutatea corporală, pentru pacienții copii și adolescenți cu chimioterapie postinducție pentru LLA cu precursor de celulă B cu risc crescut, la prima recidivă.

| Un ciclu de consolidare | Greutatea corporală mai mare sau egală cu 45 kg (doză fixă) | Greutatea corporală mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC) |
|-------------------------|--|--|
| Zilele 1-28 | 28 mcg/zi | 15 mcg/m ² /zi (fără a depăși 28 mcg/zi) |

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

Doza recomandată de BLINCYTO pe durata fiecărui ciclu de tratament de 4 săptămâni este de 28 mcg/zi.

Volumul inițial (270 ml) este mai mare decât volumul administrat pacientului (240 ml) pentru a suplini pornirea tubului de perfuzie intravenoasă și pentru a asigura primirea de către pacient a dozei complete de BLINCYTO.

Administrați soluția finală BLINCYTO preparată conform instrucțiunilor de pe eticheta farmaciei de pe punga preparată la unul dintre următoarele debite constante ale perfuziei:

- Viteza de perfuzare de 10 ml/oră pe durata a 24 de ore
- Viteza de perfuzare de 5 ml/oră pe durata a 48 de ore
- Viteza de perfuzare de 3,3 ml/oră pe durata a 72 de ore
- Viteza de perfuzare de 2,5 ml/oră pe durata a 96 de ore

Alegerea duratei perfuziei se face de către medicul curant în funcție de frecvența schimbării pungilor cu soluție perfuzabilă și de greutatea pacientului. Doza terapeutică de BLINCYTO selectată pentru administrare nu se modifică.

Manipulare aseptică

Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei. Prepararea soluției BLINCYTO trebuie:

- să se efectueze în condiții aseptice de către personal calificat în conformitate cu normele de bună practică privind pregătirea aseptică a preparatelor cu administrare parenterală.
- să fie realizată într-o hotă cu flux laminar sau cabinet de siguranță biologică luându-se măsuri de precauție standard pentru manipularea în siguranță a medicamentelor pentru administrare intravenoasă.

Este foarte important ca instrucțiunile de preparare și administrare furnizate la acest punct să fie respectate cu strictețe pentru a se reduce la minimum erorile de medicație (inclusiv subdozajul și supradozajul).

Alte instrucțiuni

- BLINCYTO este compatibil cu pungi de perfuzie/pompe de perfuzie din poliolefină, PVC non-di-etilhexil-ftalat (non-DEHP) sau din acetat de vinil etil (AVE).
- La sfârșitul perfuziei, orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea soluției perfuzabile

Aceste materiale sunt de asemenea necesare, **nefiind** însă incluse în ambalaj:

- Seringi de unică folosință sterile
- Ac(e) cu dimensiunea de 21-23G (recomandate)
- Apă pentru preparate injectabile

- Pungă de perfuzie cu 250 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile:
 - Pentru a reduce la minimum numărul transferurilor aseptice, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie preumplute cu 250 ml de soluție. **Calculul dozelor de BLINCYTO se bazează pe un volum în exces, de regulă de 265 până la 275 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.**
 - Se vor utiliza numai pungi de perfuzie/pompe de perfuzie din poliolefină, PVC (non-DEHP) sau din acetat de vinil etil (AVE).
- Tub de perfuzie intravenoasă din poliolefină, PVC non-DEHP sau AVE cu filtru încorporat steril, aprotogen, cu dimensiunea porilor de 0,2 micrometri și capacitate redusă de legare a proteinelor.
 - Asigurați-vă că tubul de perfuzie este compatibil cu pompa de perfuzie.

Reconstituiți BLINCYTO cu apă pentru preparate injectabile. Nu reconstituiți flacoanele de BLINCYTO folosind soluția (stabilizantă).

Pentru a pregăti tubul pentru administrare intravenoasă, utilizați numai soluția din punga care conține soluția perfuzabilă BLINCYTO FINALĂ. Nu spălați linia cu soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Reconstituirea BLINCYTO

1. Determinați numărul de flacoane BLINCYTO necesare pentru o doză și durata perfuziei.
2. Cu ajutorul unei seringi, reconstituiți conținutul fiecărui flacon de BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind 3 ml de apă pentru preparate injectabile. Direcționați apa spre pereții flaconului de BLINCYTO, nu direct spre pulberea liofilizată.
 - **Nu reconstituiți BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind soluția stabilizantă.**
 - După adăugarea apei pentru preparate injectabile la pulberea pentru concentrat, se obține un volum total de 3,08 ml ce corespunde unei concentrații finale de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
3. Conținutul trebuie amestecat ușor pentru a se evita formarea excesivă de spumă.
 - **Nu agitați.**
4. Verificați vizual soluția reconstituită pentru a detecta prezența eventualelor particule sau modificări de culoare în timpul reconstituirii și anterior perfuzării. Soluția rezultată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.
 - **Nu utilizați soluția dacă aceasta este tulbure sau s-a precipitat.**

Prepararea pungii de perfuzie BLINCYTO

Verificați doza prescrisă și durata perfuziei pentru fiecare pungă de perfuzie BLINCYTO. Pentru a reduce la minim erorile, **utilizați volumele specifice menționate în tabelele 1 și 2 pentru a prepara punga de perfuzie BLINCYTO.**

- Recomandare pentru pacienții cu greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg
 - Tabelul 2 pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg
1. Utilizați o pungă de perfuzie preumplută cu 250 ml soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile care conține de regulă un volum total de 265 până la 275 ml.
 2. Pentru crearea unei pelicule stabilizante pe suprafața interioară a pungii preumplute de perfuzie, utilizând o seringă, transferați în condiții de asepsie 5,5 ml din soluția stabilizantă în punga de perfuzie. Amestecați ușor conținutul pungii pentru a evita formarea bulelor de aer. Aruncați flaconul cu soluția stabilizantă rămasă.
 3. Cu ajutorul unei seringi, transferați volumul necesar de soluție BLINCYTO reconstituită în punga de perfuzie conținând soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluție (stabilizantă). Amestecați ușor conținutul pungii pentru a evita formarea bulelor de aer.
 - Consultați tabelul 1 pentru pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg pentru volumul specific de soluție reconstituită BLINCYTO.

- Consultați tabelul 2 pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 45 kg (doza bazată pe SC) pentru volumul specific de soluție reconstituită BLINCYTO.
 - Aruncați flaconul conținând orice soluție reconstituită BLINCYTO neutilizată.
4. În condiții de asepsie, conectați linia de perfuzie intravenoasă la punga cu soluție perfuzabilă prin capătul dotat cu filtru steril de 0,2 micrometri. Asigurați-vă că tubul de perfuzie este compatibil cu pompa de perfuzie.
 5. Îndepărtați aerul din punga de perfuzie. Acest lucru este extrem de important la utilizarea cu o pompă de perfuzie portabilă.
 6. **Spălați linia intravenoasă numai cu soluția din punga care conține soluția BLINCYTO preparată FINALĂ pentru perfuzie.**
 7. Dacă nu este administrată imediat, soluția trebuie păstrată la frigider la temperaturi între 2°C - 8°C.

Tabel 1. Pentru pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg: volumele de soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, de soluție stabilizatoare și de soluție reconstituită BLINCYTO care trebuie introduse în punga de perfuzie

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|-------------|--------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | 5,5 ml | |
| | | | | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | Volum | Flacoane |
| 24 ore | 9 mcg/zi | 10 ml/oră | 0,83 ml | 1 |
| | 28 mcg/zi | 10 ml/oră | 2,6 ml | 1 |
| | | | | |
| 48 ore | 9 mcg/zi | 5 ml/oră | 1,7 ml | 1 |
| | 28 mcg/zi | 5 ml/oră | 5,2 ml | 2 |
| | | | | |
| 72 ore | 9 mcg/zi | 3,3 ml/oră | 2,5 ml | 1 |
| | 28 mcg/zi | 3,3 ml/oră | 8 ml | 3 |
| | | | | |
| 96 ore | 9 mcg/zi | 2,5 ml/oră | 3,3 ml | 2 |
| | 28 mcg/zi | 2,5 ml/oră | 10,7 ml | 4 |

Tabel 2. Pentru pacienții care cântăresc mai puțin de 45 kg: volumele de soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, de soluție (stabilizatoare) și de soluție BLINCYTO reconstituită care trebuie introduse în punga de perfuzie

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 24 ore | 5 mcg/m ² /zi | 10 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 10 ml/oră | 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 | | | |

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 48 ore | 5 mcg/m ² /zi | 5 ml/oră | 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 |
| 48 ore | 15 mcg/m ² /zi | 5 ml/oră | 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 | | | |

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 72 ore | 5 mcg/m ² /zi | 3,3 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 3,3 ml/oră | 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 |

| Soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum inițial) | | | | 250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml) | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore) | | | | 5,5 ml | |
| Durata perfuziei | Doză | Debitul perfuziei | SC (m²)* | Soluție BLINCYTO reconstituită | |
| | | | | Volum | Flacoane |
| 96 ore | 5 mcg/m ² /zi | 2,5 ml/oră | 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 ore | 15 mcg/m ² /zi | 2,5 ml/oră | 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 | | | |

SC = suprafață corporală

*Siguranța asociată administrării BLINCYTO pentru SC mai mică de 0,4 m² nu a fost stabilită.

Pentru instrucțiuni privind administrarea vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului, punctul 4.2.

Mod de administrare

Notă importantă: Nu spălați linia de perfuzie BLINCYTO, în special atunci când se schimbă pungile de perfuzie. Spălarea în timpul schimbării pungilor sau la terminarea perfuziei poate avea drept rezultat dozarea excesivă și complicațiile aferente. În timpul administrării printr-un cateter venos cu linii multiple, BLINCYTO trebuie administrat printr-o linie dedicată.

BLINCYTO soluție perfuzabilă se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă, pe o perioadă de până la 96 de ore, utilizându-se o pompă de perfuzie.

Soluția perfuzabilă BLINCYTO trebuie administrată folosindu-se un tub de perfuzie intravenoasă care conține un filtru încorporat steril, apirogen, cu dimensiunea porilor de 0,2 microni și capacitate redusă de legare a proteinelor.

Punga de perfuzie trebuie schimbată cel puțin la intervale de 96 de ore de către un cadru medical, pentru menținerea sterilității.

Condiții de păstrare și perioadă de valabilitate

Flacoane nedeschise:

5 ani (2°C – 8°C)

Soluție reconstituită:

S-a demonstrat că soluția în uz își menține stabilitatea fizico-chimică timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 4 ore la sau sub 27°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire elimină riscurile de contaminare microbiană, soluția reconstituită trebuie diluată imediat. Dacă nu este diluată imediat, perioadele și condițiile de păstrare a soluției în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Soluție diluată (pungă cu soluție perfuzabilă preparată)

S-a demonstrat că soluția în uz își menține stabilitatea fizico-chimică timp de 10 zile la temperaturi de 2°C – 8°C sau timp de 96 ore la sau sub 27°C.

Din punct de vedere microbiologic, pungile cu soluție perfuzabilă preparată trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice validate și controlate.