

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

BLINCYTO 38,5 mikrogramov prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 38,5 mikrogramov blinatumomabu.

Rekonštitúciou s vodou na injekcie sa získa konečná koncentrácia blinatumomabu 12,5 mikrogramov/ml.

Blinatumomab sa vytvára technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku.

BLINCYTO prášok (prášok na koncentrát): Biely až sivobiely prášok.

Roztok (stabilizátor): Bezfarebný až žltkastý číry roztok s pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BLINCYTO je indikované ako monoterapia dospelým na liečbu relabujúcej alebo refraktérnej akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19. Pacienti s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia, ktorí majú neúspešnú liečbu s najmenej 2 inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) a bez alternatívnych možností liečby.

BLINCYTO je indikované ako monoterapia dospelým na liečbu ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19 v prvej alebo druhej úplnej remisii, ktorých minimálne reziduálne ochorenie (*Minimal Residual Disease*, MRD) je väčšie alebo rovnajúce sa 0,1 %.

BLINCYTO je indikované ako monoterapia pediatrickým pacientom vo veku 1 alebo viac mesiacov na liečbu ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19, ktorá je refraktérna alebo relabujúca po absolvovaní aspoň dvoch predchádzajúcich liečob alebo relabujúca po absolvovaní predchádzajúcej alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek.

BLINCYTO je indikované ako monoterapia pediatrickým pacientom vo veku 1 alebo viac mesiacov na liečbu ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia, pozitívnym CD19 a s vysokým rizikom v prvom relapse ako súčasť konsolidačnej liečby (pozri časť 4.2).

BLINCYTO je indikované ako monoterapia ako súčasť konsolidačnej liečby na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod vedením a dohľadom lekárov so skúsenosťami v liečbe hematologických malignít. Pacienti liečení BLINCYTOM majú dostať edukačnú brožúru pre pacientov a opatrovateľov a kartu pacienta.

Liečbu relabujúcej alebo refraktérnej ALL z prekursorov B-buniek sa odporúča začať hospitalizáciou najmenej počas prvých 9 dní prvého cyklu a prvých 2 dní druhého cyklu.

Liečbu ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym MRD sa odporúča začať hospitalizáciou najmenej počas prvých 3 dní prvého cyklu a prvých 2 dní následných cyklov.

Liečbu ALL z prekursorov B-buniek v konsolidačnej fáze sa odporúča začať hospitalizáciou počas prvých 3 dní prvého cyklu a prvých 2 dní druhého cyklu.

U pacientov s klinicky relevantnou patológiou centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4), alebo u tých, ktorí ju majú v anamnéze, sa odporúča hospitalizácia najmenej počas prvých 14 dní prvého cyklu. V druhom cykle sa hospitalizácia odporúča najmenej počas 2 dní a klinický posudok sa má zakladať na znášanlivosti BLINCYTA v prvom cykle. Potrebná je zvýšená opatnosť, pretože sa zaznamenali prípady neskorého výskytu prvých neurologických udalostí.

Pri všetkých ďalších cykloch a obnovení liečby (napr. ak je liečba prerušená na 4 hodiny alebo viac) sa odporúča dohľad zdravotníckeho pracovníka alebo hospitalizácia.

Dávkovanie

Relabujúca alebo refraktérna ALL z prekursorov B-buniek

Pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek môžu absolvovať 2 liečebné cykly. Jeden liečebný cyklus predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej infúzie. Každý liečebný cyklus je oddelený 14-dňovým (2-týždňovým) intervalom bez liečby.

Pacienti, ktorí po 2 liečebných cykloch dosiahnu úplnú remisiu (CR/CRh*), môžu na základe individuálneho posúdenia prínosu a rizika liečby absolvovať až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM.

Odporúčaná denná dávka závisí od telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Pacienti s hmotnosťou vyššou alebo rovnajúcou sa 45 kg dostanú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg sa dávka vypočíta z plochy povrchu ich tela (*Body Surface Area*, BSA).

Tabuľka 1. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA v prípade relabujúcej alebo refraktérnej ALL z prekursorov B-buniek

Telesná hmotnosť	1. cyklus			Ďalšie cykly	
	1. – 7. deň	8. – 28. deň	29. – 42. deň	1. – 28. deň	29. – 42. deň
45 kg alebo vyššia (fixná dávka)	9 µg/deň ako kontinuálna infúzia	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby
Nižšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)	5 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 9 µg/deň)	15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 28 µg/deň)		15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 28 µg/deň)	

Premedikácia a ďalšie odporúčania na medikáciu

Dospelým pacientom sa má dexametazón 20 mg intravenózne podať 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

Pediatrickým pacientom sa má dexametazón 10 mg/m² (neprekračujte 20 mg) podať orálne alebo intravenózne 6 až 12 hodín pred začatím liečby BLINCYTOM (1. cyklus, 1. deň). Následne do 30 minút pred začatím liečby BLINCYTOM (1. cyklus, 1. deň) sa má podať dexametazón 5 mg/m² orálne alebo intravenózne.

Na zníženie pyrexie počas prvých 48 hodín každého liečebného cyklu sa odporúča použitie antipyretík (napr. paracetamolu).

Pred začatím liečby BLINCYTOM a počas nej sa odporúča profylaxia intratekálnou chemoterapiou, aby sa zabránilo relapsu ALL v centrálnom nervovom systéme.

Prípravná liečba pre pacientov s vysokou nádorovou záťažou

Pacientov s ≥ 50 % leukemických blastov v kostnej dreni alebo s počtom leukemických blastov v periférnej krvi $> 15\,000$ /mikroliter liečte dexametazónom (neprekročte 24 mg/deň).

ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD

Pri zvažovaní použitia lieku BLINCYTO na liečbu ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym MRD je potrebné potvrdiť kvantifikovateľné MRD v rámci validovanej analýzy s minimálnou citlivosťou 10^{-4} (pozri časť 5.1). Klinické testovanie MRD musí bez ohľadu na výber techniky vykonať kvalifikované laboratórium oboznámené s danou technikou, a to podľa osvedčených technických smerníc.

Pacienti môžu dostať 1 cyklus indukčnej liečby a po ňom až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM. Jeden cyklus indukčnej alebo konsolidačnej liečby BLINCYTOM predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej intravenózne infúzie, po ktorom nasleduje 14-dňový (2-týždňový) interval bez liečby (spolu 42 dní). U väčšiny pacientov, ktorí odpovedali na blinatumomab, sa táto odpoveď dosiahla po 1 cykle (pozri časť 5.1). Preto u pacientov, ktorí po 1 liečebnom cykle nevykazujú hematologické a/ani klinické zlepšenie, musí potenciálne prínosy a riziká spojené s kontinuálnou liečbou vyhodnotiť ošetrojúci lekár. Odporúčanú dennú dávku nájdete v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA u dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD

Telesná hmotnosť	Liečebné cykly	
	1. – 28. deň	29. – 42. deň
45 kg alebo vyššia (fixná dávka)	28 µg/deň	14-dňový interval bez liečby
Nižšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)	15 µg/m ² /deň (neprekročte 28 µg/deň)	14-dňový interval bez liečby

Premedikácia a ďalšie odporúčania na medikáciu

Prednizón 100 mg intravenózne alebo ekvivalentné liečivo (napr. dexametazón 16 mg) sa má podať 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

Na zníženie pyrexie počas prvých 48 hodín každého liečebného cyklu sa odporúča použitie antipyretík (napr. paracetamolu).

Pred začatím liečby BLINCYTOM a počas nej sa odporúča profylaxia intratekálnou chemoterapiou, aby sa zabránilo relapsu ALL v centrálnom nervovom systéme.

ALL z prekursorov B-buniek v konsolidačnej fáze

BLINCYTO sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie konštantnou rýchlosťou pomocou infúzne pumpy. Jeden cyklus liečby predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej intravenózne infúzie, po ktorom nasleduje 14-dňový (2-týždňový) interval bez liečby. Pacienti môžu dostať až 4 cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM.

Odporúčanú dennú dávku pre dospelých podľa telesnej hmotnosti nájdete v tabuľke 3. Pacienti s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg dostanú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg sa dávka vypočíta z plochy povrchu ich tela (*Body Surface Area*, BSA).

Tabuľka 3. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA u dospelých s ALL z prekursorov B-buniek v konsolidačnej fáze

Telesná hmotnosť	Konsolidačné cykly (cykly 1 – 4)	
	1. – 28. deň	29. – 42. deň
45 kg alebo vyššia (fixná dávka)	28 µg/deň	14-dňový interval bez liečby
Nižšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)	15 µg/m ² /deň (neprekročte 28 µg/deň)	14-dňový interval bez liečby

ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse

Pediatrickí pacienti s ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse môžu po indukčnej liečbe a 2 blokoch konsolidačnej chemoterapie dostať 1 cyklus liečby BLINCYTOM. Jeden cyklus liečby predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej infúzie. Odporúčaná denná dávka podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov je uvedená v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Odporúčané dávkovanie BLINCYTA u pediatrických pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse po indukčnej chemoterapii

Jeden konsolidačný cyklus	Telesná hmotnosť 45 kg alebo vyššia (fixná dávka)	Telesná hmotnosť nižšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)
1. – 28. deň	28 µg/deň	15 µg/m ² /deň (neprekročte 28 µg/deň)

Premedikácia a ďalšie odporúčania na medikáciu

Dospelým pacientom sa má intravenózne podať dexametazón 20 mg 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

U pediatrických pacientov sa má podať 5 mg/m² dexametazónu (nesmie presiahnuť 20 mg) pred prvou dávkou BLINCYTA v prvom cykle a pri opätovnom začatí infúzie po prerušení na 4 alebo viac hodín v prvom cykle.

Pred začatím liečby BLINCYTOM a počas nej sa odporúča profylaxia intratekálnou chemoterapiou, aby sa zabránilo relapsu ALL v centrálnom nervovom systéme.

Úpravy dávky

O dočasnom prerušení, prípadne trvalom ukončení liečby BLINCYTOM je potrebné uvažovať v prípade nasledujúcich závažných (3. stupeň) alebo život ohrozujúcich (4. stupeň) toxicít (pozri časť 4.4): syndróm uvoľňovania cytokínov, syndróm z rozpadu nádoru, neurologická toxicita, zvýšená hladina pečeňových enzýmov a akékoľvek iné klinicky relevantné toxicity.

Ak prerušenie liečby po nežiaducej reakcii netrvá dlhšie ako 7 dní, pokračujte v rovnakom cykle podávania infúzií spolu 28 dní vrátane dní pred prerušením a po prerušení v danom cykle. Ak je prerušenie v dôsledku nežiaducej reakcie dlhšie ako 7 dní, začnite nový cyklus. Ak ústup príznakov toxicity trvá dlhšie ako 14 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, pokiaľ v tabuľke 5 nižšie nie je uvedené inak.

Tabuľka 5. Úpravy dávky BLINCYTA

Toxicita	Stupeň*	Postup pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg	Postup pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg
Syndróm uvoľňovania cytokínov, syndróm z rozpadu nádoru	3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do ústupu príznakov, potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do ústupu príznakov, potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň.
	4. stupeň	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.

Toxicita	Stupeň*	Postup pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg	Postup pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg
Neurologická toxicita	Kŕče	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, ak sa kŕče vyskytnú viac ako jedenkrát.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, ak sa kŕče vyskytnú viac ako jedenkrát.
	3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna) a najmenej na 3 dni; potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň. Pri obnovení liečby premedikujte 24 mg dávkou dexametazónu. Potom dexametazón počas 4 dní postupne znižujte. Ak sa toxicita vyskytla pri dávke 9 µg/deň alebo ak úprava toxicity trvá dlhšie ako 7 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna) a najmenej na 3 dni; potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita vyskytla pri dávke 5 µg/m ² /deň alebo ak úprava toxicity trvá dlhšie ako 7 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.
	4. stupeň	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	3. stupeň	Ak je klinicky relevantná, prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň.	Ak je klinicky relevantná, prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň.
	4. stupeň	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.
Iné klinicky relevantné (podľa posúdenia ošetrojúceho lekára) nežiaduce reakcie	3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 µg/deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 µg/deň.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna), potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 µg/m ² /deň. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 µg/m ² /deň.
	4. stupeň	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.	Zvážte ukončenie liečby BLINCYTOM natrvalo.

* Na základe Všeobecne používaných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) NCI, verzia 4.0. Stupeň 3 je závažný a stupeň 4 je život ohrozujúci.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky, pozri časť 5.1. Skúsenosti s BLINCYTOM u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických analýz úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou dysfunkciou (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek neskúmali.

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických analýz sa neočakáva vplyv východiskovej funkcie pečene na expozíciu blinatumomabu a úprava začiatkovej dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neskúmala.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s používaním BLINCYTA u detí mladších ako 1 rok sú obmedzené. Údaje o deťoch, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú uvedené v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

BLINCYTO je na intravenózne použitie.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom a na jeho prípravu pred podaním, pozri časť 6.6.

BLINCYTO podávajte vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie konštantnou rýchlosťou pomocou infúzneho pumpy počas až 96 hodín. Pumpa má byť programovateľná, uzamykateľná, neelastomérová a má mať alarm.

Začiatkový objem (270 ml) je vyšší než objem podaný pacientovi (240 ml) z dôvodu napustenia intravenózných hadičiek a zaistenia, že pacient dostane plnú dávku BLINCYTA.

Prípravený finálny infúzny roztok BLINCYTA podajte infúziou podľa pokynov na lekárenskom štítku na prípravenom vaku jednou z nasledovných konštantných rýchlostí infúzie:

- Rýchlosť infúzie 10 ml/h v trvaní 24 hodín
- Rýchlosť infúzie 5 ml/h v trvaní 48 hodín
- Rýchlosť infúzie 3,3 ml/h v trvaní 72 hodín
- Rýchlosť infúzie 2,5 ml/h v trvaní 96 hodín

Prípravený finálny infúzny roztok BLINCYTA podajte cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahuje in-line sterilný nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra.

Dôležitá poznámka: Nepreplachujte infúznú súpravu s BLINCYTOM, obzvlášť pri výmene infúzných vakov. Preplachovanie pri výmene vakov alebo po ukončení infúzie môže mať za následok prílišnú dávku a z toho plynúce komplikácie. Pri podávaní cez viaclúmenový venózný katéter sa má BLINCYTO infúziou podávať cez určený lúmen.

Trvanie infúzie má zvoliť ošetrojúci lekár a vziať pritom do úvahy frekvenciu výmeny infúzných vakov a hmotnosť pacienta. Cieľová podaná terapeutická dávka BLINCYTA sa nemení.

Výmena infúzneho vaku

Z dôvodov sterility musí zdravotnícky pracovník vymieňať infúzny vak najmenej každých 96 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Neurologické udalosti

Pozorovali sa neurologické udalosti vrátane udalostí s fatálnym následkom. Medzi neurologické udalosti 3. stupňa (CTCAE verzia 4.0) alebo vyššieho (závažné alebo život ohrozujúce) po začatí podávania blinatumomabu patrili encefalopatia, záchvaty, poruchy reči, poruchy vedomia, zmätenosť a dezorientácia a poruchy koordinácie a rovnováhy. Medián času do výskytu prvej udalosti u pacientov, u ktorých sa vyskytla neurologická udalosť, bol v priebehu prvých 2 týždňov liečby a väčšina udalostí po prerušení liečby vymizla a zriedka viedla k ukončeniu liečby BLINCYTOM.

Starší pacienti môžu byť väčšmi náchylní na závažné neurologické udalosti, ako sú kognitívne poruchy, encefalopatia a zmätenosť.

Pacienti s neurologickými prejavmi a príznakmi v anamnéze (ako sú závrat, hypoestézia, hyporeflexia, tremor, dysestézia, parestézia a poruchy pamäti) vykazovali vyšší výskyt neurologických udalostí (ako sú tremor, závraty, stavy zmätenosti, encefalopatia a ataxia). Medián času do výskytu prvej neurologickej udalosti bol u týchto pacientov v priebehu prvého cyklu liečby.

U pacientov s klinicky relevantnou patológiou CNS (napr. epilepsia, záchvat, paréza, afázia, mozgová príhoda, závažné poškodenia mozgu, demencia, Parkinsonova choroba, cerebrálne ochorenie, organický mozgový syndróm a psychóza) alebo u tých, ktorí majú túto patológiu v anamnéze, sú obmedzené skúsenosti, pretože z klinických štúdií boli vylúčení. V tejto populácii je možnosť vyššieho rizika neurologických udalostí. Potenciálne prínosy liečby sa majú dôkladne zvážiť oproti riziku neurologických udalostí a pri podávaní BLINCYTA týmto pacientom treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

S použitím blinatumomabu u pacientov s doloženou aktívnou ALL v CNS alebo cerebrospinálnej tekutine (cerebrospinal fluid, CSF) sú obmedzené skúsenosti. V klinických štúdiách však boli pacienti liečení blinatumomabom po odstránení blastov z CSF liečbou cielenou na CNS (ako je intratekálna chemoterapia). Keď sa teda CSF vyčistí, liečbu BLINCYTOM možno začať.

Odporúča sa, aby sa u týchto pacientov pred začatím liečby BLINCYTOM vykonalo neurologické vyšetrenie a aby boli títo pacienti klinicky sledovaní na prejavy a príznaky neurologických udalostí (napr. test písania). Manažment týchto prejavov a príznakov do ich vymiznutia môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo trvalé ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2). V prípade záchvatu sa odporúča sekundárna profylaxia vhodnými antikonvulzívami (napr. levetiracetamom).

Infekcie

U pacientov dostávajúcich blinatumomab sa pozorovali ťažké infekcie vrátane sepsy, pneumónie, bakteriémie, oportúnnych infekcií a infekcie v mieste katétra, z ktorých niektoré boli život ohrozujúce alebo fatálne. U dospelých pacientov s výkonnostným stavom 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sa vyskytlo na začiatku liečby viac závažných infekcií v porovnaní s pacientmi s výkonnostným stavom ECOG < 2. U pacientov s aktívnou nekontrolovanou infekciou sú s liečbou BLINCYTOM obmedzené skúsenosti.

Pacientov dostávajúcich BLINCYTO treba klinicky sledovať na prejavy a príznaky infekcie a vhodne liečiť. Manažment infekcií môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Syndróm uvoľňovania cytokínov a reakcie na infúziu

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO bol hlásený syndróm uvoľňovania cytokínov (*Cytokine Release Syndrome*, CRS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny (stupeň ≥ 4) (pozri časť 4.8).

Medzi závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť prejavmi a príznakmi CRS, patrili horúčka, asténia, bolesť hlavy, hypotenzia, zvýšený celkový bilirubín a nauzea; tieto udalosti menej často viedli k ukončeniu liečby BLINCYTOM. Medián času do výskytu príhody CRS bol 2 dni. Pacientov treba pozorne sledovať na prejavy a príznaky týchto udalostí.

S CRS často súvisela diseminovaná intravaskulárna koagulácia (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) a syndróm kapilárneho presakovania (*Capillary Leak Syndrome*, CLS, napr. hypotenzia, hypoalbuminémia, edém a hemokoncentrácia) (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyskytne syndróm kapilárneho presakovania, treba okamžite liečiť.

V kontexte CRS bola menej často hlásená hemofagocytová histiocytóza/syndróm aktivácie makrofágov (*haemophagocytic histiocytosis/Macrophage Activation Syndrome*, MAS).

Reakcie na infúziu môžu byť klinicky nerozoznateľné od prejavov CRS (pozri časť 4.8). Reakcie na infúziu boli zvyčajne rýchle, pričom sa vyskytli do 48 hodín po začatí infúzie. U niektorých pacientov sa však zaznamenal nástup reakcií na infúziu oneskorene alebo v neskorších cykloch. Pacientov treba na reakcie na infúziu dôkladne sledovať, predovšetkým počas iniciácie prvého a druhého liečebného cyklu, a vhodne liečiť. Na zníženie pyrexie počas prvých 48 hodín každého cyklu sa odporúča použitie antipyretík (napr. paracetamolu). Na zmiernenie rizika CRS je dôležité, aby sa BLINCYTO začal podávať (1. cyklus, 1. – 7. deň) v odporúčanej začiatkovej dávke uvedenej v časti 4.2.

Manažment týchto príhod môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO sa pozoroval syndróm z rozpadu nádoru (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny (stupeň ≥ 4).

Na prevenciu a liečbu TLS počas terapie BLINCYTOM sa majú použiť vhodné profylaktické opatrenia vrátane agresívnej hydratácie a antihyperurikemickej terapie (ako je alopurinol alebo rasburikáza), predovšetkým u pacientov s vyššou leukocytózou alebo vysokým nádorovým zaťažením. Počas prvých 48 hodín po prvej infúzii treba pacientov dôkladne sledovať na prejavy a príznaky TLS vrátane funkcie obličiek a rovnováhy tekutín v tele. V klinických štúdiách pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek vykazovali zvýšený výskyt TLS v porovnaní s pacientmi s miernym poškodením funkcie obličiek alebo normálnou funkciou obličiek. Manažment týchto udalostí môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Neutropénia a febrilná neutropénia

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO sa pozorovala neutropénia a febrilná neutropénia vrátane život ohrozujúcich prípadov. Laboratórne parametre (vrátane, ale nie výlučne počtu bielych krviniek a absolútneho počtu neutrofilov) sa majú počas infúzie BLINCYTA pravidelne sledovať, predovšetkým počas prvých 9 dní prvého cyklu, a vhodne liečiť.

Zvýšená hladina pečeňových enzýmov

Liečba BLINCYTOM sa spájala s prechodným zvýšením hladiny pečeňových enzýmov. Väčšina týchto udalostí sa pozorovala v priebehu prvého týždňa od začatia liečby a nevyžadovala prerušenie ani ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom a počas liečby BLINCYTOM, predovšetkým počas prvých 48 hodín prvých 2 cyklov, treba sledovať hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (GGT) a celkový bilirubín v krvi. Manažment týchto udalostí môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Pankreatitída

U pacientov liečených BLINCYTOM bola v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh hlásená život ohrozujúca alebo fatálna pankreatitída. Liečba steroidmi vo vysokých dávkach možno v niektorých prípadoch prispela k pankreatitíde.

Pacientov treba dôkladne sledovať na prejavy a príznaky pankreatitídy. Vyšetrenie pacienta môže zahŕňať fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie hladín sérovej amylázy a sérovej lipázy a zobrazovacie vyšetrenie brušnej dutiny, ako je ultrazvuk a iné vhodné diagnostické postupy. Manažment pankreatitídy môže vyžadovať buď dočasné prerušenie, alebo ukončenie liečby BLINCYTOM (pozri časť 4.2).

Leukoencefalopatia vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie

U pacientov dostávajúcich BLINCYTO, predovšetkým u pacientov s predchádzajúcou liečbou kraniálnym ožarovaním a chemoterapiou na liečbu leukémie (vrátane systémového vysokodávkového metotrexátu alebo intratekálne podaného cytarabínu), sa pozorovali zmeny v kraniálnej magnetickej rezonancii (MRI) svedčiace o leukoencefalopatii. Klinický význam týchto zmien v zobrazení nie je známy.

Vzhľadom na možnosť progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) sa pacienti majú sledovať na jej prejavy a príznaky. Pri podozrení na tieto udalosti zvážte konzultáciu s neurológom, MRI mozgu a vyšetrenie cerebrospinálnej tekutiny (*Cerebral Spinal Fluid, CSF*), pozri časť 4.8.

Relaps s negatívnym CD19

U pacientov s relapsom dostávajúcich BLINCYTO bola hlásená ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym CD19. V čase testovania kostnej drene treba venovať osobitú pozornosť stanoveniu expresie CD19.

Konverzia z ALL na akútnu myeloidnú leukémiu (AML)

Konverzia z ALL na AML bola zriedkavo hlásená u pacientov s relapsom dostávajúcich BLINCYTO, a to vrátane pacientov bez imunofenotypických a/alebo cytogenetických abnormalít pri počiatkovej diagnóze. Všetkých pacientov s relapsom treba monitorovať z hľadiska prítomnosti AML.

Imunizácie

Bezpečnosť imunizácie vakcínami so živým vírusom počas terapie BLINCYTOM alebo po nej sa neskúmala. Očkovanie vakcínami so živým vírusom sa neodporúča najmenej 2 týždne pred začatím liečby BLINCYTOM, počas tejto liečby a do úpravy počtu B-lymfocytov na normálne rozsahy po poslednom liečebnom cykle.

Vzhľadom na možnú depléciu B-lymfocytov u novorodencov po expozícii blinatumomabu počas gravidity sa novorodenci majú sledovať na depléciu B-lymfocytov a očkovanie vakcínami so živým vírusom treba odložiť, kým sa počet B-lymfocytov dočíta a neupraví (pozri časť 4.6).

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby BLINCYTOM a najmenej 48 hodín po nej (pozri časť 4.6).

Chyby v liečbe

Pri liečbe BLINCYTOM sa pozorovali chyby v liečbe. Je veľmi dôležité, aby sa na minimalizovanie chýb v liečbe (vrátane poddávkovania a predávkovania) dôsledne dodržiavali pokyny na prípravu (vrátane rekonštitúcie a riedenia) a podávanie (pozri časť 4.2).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) počas 24-hodinovej infúzie, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie. Výsledky z testu *in vitro* s ľudskými hepatocytmi svedčia o tom, že blinatumomab neovplyvnil aktivity enzýmov CYP450.

Začiatok liečby BLINCYTOM spôsobuje prechodné uvoľňovanie cytokínov počas prvých dní liečby, čo môže potlačiť enzýmy CYP450. Pacientov dostávajúcich lieky, ktoré sú substráty pre CYP450 a transportéry s úzkym terapeutickým indexom, treba počas tohto obdobia sledovať z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov (napr. warfarín) alebo koncentrácií liečiva (napr. cyklosporín). Dávka súbežne užívaného lieku sa má podľa potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby blinatumomabom a najmenej 48 hodín po nej (pozri časť 4.4).

Gravidita

S blinatumomabom sa neuskutočnili štúdie reprodukčnej toxicity. V embryonálno-fetálnej vývojovej štúdii toxicity vykonanej na myšiach náhradná myšia molekula prenikla cez placentu a nevyvolala embryotoxicitu ani teratogenitu (pozri časť 5.3). Pri gravidných myšiach sa pozorovali predpokladané deplécie B- a T-lymfocytov, ale pri plodoch sa hematologické účinky nehodnotili.

Nie sú k dispozícii údaje o použití blinatumomabu u gravidných žien.

Blinatumomab sa počas gravidity nemá používať, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži potenciálne riziko pre plod.

V prípade expozície počas gravidity možno vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku očakávať depléciu B-lymfocytov u novorodencov. V dôsledku toho treba novorodencov sledovať na depléciu B-lymfocytov a očkovanie vakcínami obsahujúcimi živý vírus sa má odložiť, kým sa počet B-lymfocytov dojdeť a neupraví (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa blinatumomab alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Vzhľadom na jeho farmakologické vlastnosti nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. V dôsledku toho je v rámci bezpečnostného opatrenia dojčenie počas liečby blinatumomabom a najmenej 48 hodín po nej kontraindikované.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov blinatumomabu na fertilitu. V 13-týždenných štúdiách toxicity s náhradnou myšou molekulou neboli žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány myších samčiek alebo samičiek (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Blinatumomab má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže sa vyskytnúť zmätenosť a dezorientácia, poruchy koordinácie a rovnováhy, riziko záchvatov a poruchy vedomia (pozri časť 4.4). Kým sa podáva blinatumomab, vzhľadom na možnosť neurologických udalostí pacienti používajúci blinatumomab nemajú viesť vozidlá, zamestnávať sa v rizikových povolaniach alebo vykonávať nebezpečné činnosti, ako je vedenie alebo obsluhovanie ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov. Pacientov treba upozorniť, že sa u nich môžu vyskytnúť neurologické udalosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sa zistili v klinických štúdiách s pacientmi s ALL z prekursorov B-buniek (n = 1 045).

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby blinatumomabom, patria: infekcie (22,6 %), neurologické udalosti (12,2 %), neutropénia/febrilná neutropénia (9,1 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (2,7 %) a syndróm z rozpadu nádoru (0,8 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli: pyrexia (70,8 %), infekcie – patogén nešpecifikovaný (41,4 %), reakcie súvisiace s infúziou (33,4 %), bolesť hlavy (32,7 %), nevoľnosť (23,9 %), anémia (23,3 %), trombocytopénia (21,6 %), edém (21,4 %), neutropénia (20,8 %), febrilná neutropénia (20,4 %), hnačka (19,7 %), vracanie (19,0 %), vyrážka (18,0 %), zvýšená hladina pečeňových enzýmov (17,2 %), kašeľ (15,0 %), bakteriálne infekčné ochorenia (14,1 %), tremor (14,1 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (13,8 %), leukopénia (13,8 %), zápcha (13,5 %), znížená hladina imunoglobulínov (13,4 %), vírusové infekčné ochorenia (13,3 %), hypotenzia (13,0 %), bolesť chrbta (12,5 %), triaška (11,7 %), bolesti v oblasti brucha (10,6 %), tachykardia (10,6 %), insomnie (10,4 %), bolesť končatín (10,1 %) a plesňové infekčné ochorenia (9,6 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií boli stanovené na základe približnej miery výskytu hlásenej pri každej nežiaducej reakcii v rámci klinických štúdií s pacientmi s ALL z prekursorov B-buniek (n = 1 045). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Infekcie a nákazy	Bakteriálne infekcie ^{a, b} Vírusové infekcie ^{a, b} Infekcie – patogén nešpecifikovaný ^{a, b}	Sepsa Pneumónia Fungálne infekcie ^{a, b}	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia Anémia ¹ Neutropénia ² Trombocytopénia ³ Leukopénia ⁴	Leukocytóza ⁵ Lymfopénia ⁶	Lymfadenopatia Hemofagocytová histiocytóza
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľňovania cytokínov ^a	Hypersenzitivita	Cytokínová „búrka“

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy metabolismu a výživy		Syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy ^a	Insomnia	Stavy zmätenosti Dezorientácia	
Poruchy nervového systému ^a	Bolesť hlavy Tremor	Encefalopatia Afázia Parestézia Záchvat Kognitívne poruchy Poruchy pamäti Závrat Somnolencia Hypestézia Porucha kraniálnych nervov ^b Ataxia	Porucha reči
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia ⁷		
Poruchy ciev	Hypotenzia ⁸ Hypertenzia ⁹	Sčervenanie	Syndróm kapilárneho presakovania
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Dyspnoe Produktívny kašeľ Respiračné zlyhanie Sipot	Dyspnoe pri námahe Akútne respiračné zlyhanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť Hnačka Zvracanie Zápcha Bolesť v oblasti brucha		Pankreatitída ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubinémia ^{a, 10}	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ¹¹		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Bolesť končatiny	Bolesť kostí	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka ¹² Triaška Edém ¹³	Bolesť na hrudi ¹⁴ Bolesť	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov ^{a, 15} Znížená hladina imunoglobulínov ¹⁶	Zvýšená hmotnosť Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ¹⁷		

^a Ďalšie informácie sú uvedené v „Opise vybraných nežiaducich reakcií“.

^b Skupinové termíny MedDRA vysokej úrovne (MedDRA, verzia 23.0).

Termíny udalostí, ktoré predstavujú rovnaký medicínsky pojem alebo stav, boli v tejto tabuľke zoskupené a uvedené ako jedna nežiaduca reakcia. Termíny, ktoré prispievajú k príslušnej nežiaducej reakcii, sú uvedené nižšie:

¹ Anémia zahŕňa anémiu a znížený hemoglobín.

² Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.

³ Trombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek a trombocytopéniu.

⁴ Leukopénia zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.

⁵ Leukocytóza zahŕňa leukocytózu a zvýšený počet bielych krviniek.

⁶ Lymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfopéniu.

⁷ Tachykardia zahŕňa sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu, tachykardiu, atriálnu tachykardiu a ventrikulárnu tachykardiu.

⁸ Hypotenzia zahŕňa znížený krvný tlak a hypotenziu.

⁹ Hypertenzia zahŕňa zvýšený krvný tlak a hypertenziu.

¹⁰ Hyperbilirubinémia zahŕňa zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi a hyperbilirubinémiu.

¹¹ Vyrážka zahŕňa erytém, vyrážku, erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, vyrážku v mieste zavedenia katétra, pustulárnu vyrážku, genitálnu vyrážku, papulárnu vyrážku a vezikulárnu vyrážku.

¹² Pyrexia zahŕňa zvýšenú telesnú teplotu a pyrexiiu.

¹³ Edém zahŕňa edém kostnej drene, periorbitálny edém, edém očného viečka, edém oka, edém pier, edém tváre, lokalizovaný edém, generalizovaný edém, edém, periférny edém, edém v mieste podania infúzie, edematózne obličky, skrotálny edém, genitálny edém, pľúcny edém, laryngeálny edém, angioedém, cirkumorálny edém a lymfedém.

¹⁴ Bolesť na hrudi zahŕňa pocit ťažoby na hrudi, bolesť na hrudi, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi a nekardiálnu bolesť na hrudi.

¹⁵ Zvýšená hladina pečeňových enzýmov zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hodnoty pečeňových testov a zvýšenú hladinu transamináz.

¹⁶ Znížená hladina imunoglobulínov zahŕňa zníženú hladinu imunoglobulínu G v krvi, zníženú hladinu imunoglobulínu A v krvi, zníženú hladinu imunoglobulínu M v krvi, znížené hladiny globulínov, hypogamaglobulinémiu, hypoglobulinémiu a znížené hladiny imunoglobulínov.

¹⁷ Reakcie súvisiace s infúziou sú zloženým termínom, ktorý zahŕňa pojem reakcia súvisiaca s infúziou a nasledujúce udalosti, ktoré sa vyskytujú počas prvých 48 hodín infúzie, a udalosť trvajúcu ≤ 2 dní: horúčku, syndróm uvoľňovania cytokínov, hypotenziu, myalgiiu, akútne poškodenie obličiek, hypertenziu, vyrážku, tachypneu, opuch tváre, edém tváre a erytematóznu vyrážku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neurologické udalosti

V randomizovanej klinickej štúdii fázy III (N = 267) a v klinickej štúdii fázy II s jednou skupinou (N = 189), sa u 66,0 % pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia, ktorí boli liečení BLINCYTOM, vyskytla jedna alebo viac neurologických nežiaducich reakcií (vrátane psychických porúch), pričom sa týkali najmä CNS. Závažné neurologické nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 sa pozorovali u 11,6 % a 12,1 % pacientov, v danom poradí, pričom najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli encefalopatia, tremor, afázia a stav zmätenosti. Väčšina neurologických udalostí (80,5 %) bola klinicky reverzibilná

a odznala po prerušení liečby BLINCYTOM. Medián času do prvej udalosti bol v priebehu prvých 2 týždňov liečby. Jeden prípad fatálnej encefalopatie bol hlásený v skoršej klinickej štúdii fázy II s jednou skupinou.

Neurologické udalosti boli hlásené u 62,2 % dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia (N = 45). Závažné neurologické udalosti a neurologické udalosti stupňa ≥ 3 boli hlásené u 13,3 % v prípade dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia.

Neurologické udalosti boli nahlásené u 71,5 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD (N = 137), u 22,6 % pacientov sa prejavili závažné udalosti. Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 16,1 % a 2,2 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD.

Neurologické udalosti boli hlásené u 61,2 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze, kde sa BLINCYTO podávalo striedavo s chemoterapiou (N = 147). Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 28,6 % a 2,0 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze.

Klinický manažment neurologických udalostí, pozri časť 4.4.

Infekcie

U pacientov liečených BLINCYTOM boli hlásené život ohrozujúce alebo fatálne (stupeň ≥ 4) vírusové, bakteriálne a fungálne infekcie. Okrem toho sa v klinickej štúdii fázy II pozorovali reaktivácie vírusovej infekcie (napr. Polyoma (BK) vírus) u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia. U pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia s výkonnostným stavom podľa ECOG 2 na začiatku liečby sa zaznamenal vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s pacientmi s výkonnostným stavom podľa ECOG < 2 .

Infekcie boli hlásené u 34,7 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze, kde sa BLINCYTO podávalo striedavo s chemoterapiou (N = 147). Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 28,6 % a 10,2 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze.

Klinický manažment infekcií, pozri časť 4.4.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

V randomizovanej klinickej štúdii fázy III (N = 267) a v klinickej štúdii fázy II s jednou skupinou (N = 189) sa v prípade pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia prejavil CRS u 14,7 % pacientov. Závažné reakcie CRS boli hlásené u 2,4 % pacientov s mediánom času do výskytu 2 dni.

Syndróm uvoľňovania cytokínov bol hlásený u 8,9 % dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia (N = 45), u 2,2 % pacientov sa prejavili závažné udalosti. Hlásené neboli žiadne udalosti stupňa ≥ 3 alebo ≥ 4 .

Syndróm uvoľňovania cytokínov bol nahlásený u 2,9 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD (N = 137). Udalosti stupňa 3 a závažné udalosti boli nahlásené u 1,5 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD; nahlásené neboli žiadne udalosti stupňa ≥ 4 .

Syndróm uvoľňovania cytokínov bol hlásený u 15,6 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze, kde sa BLINCYTO podávalo striedavo

s chemoterapiou (N = 147). Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 4,1 % a 0,7 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze.

Syndróm kapilárneho presakovania bol pozorovaný u 1 pacienta v rámci klinickej štúdie fázy II s dospelými pacientmi s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia a u 1 pacienta v rámci klinickej štúdie fázy II s dospelými pacientmi s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD. Syndróm kapilárneho presakovania nebol pozorovaný u dospelých pacientov v rámci klinickej štúdie fázy II s pacientmi s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia. Syndróm kapilárneho presakovania bol hlásený u 1 pacienta (0,7 %) s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze, kde sa BLINCYTO podávalo striedavo s chemoterapiou (N = 147). Táto udalosť bola stupňa 3.

Klinický manažment CRS, pozri časť 4.4.

Zvýšená hladina pečeňových enzýmov

V randomizovanej klinickej štúdii fázy III (N = 267) a v klinickej štúdii fázy II s jednou skupinou (N = 189) bola u 22,4 % pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia, ktorí boli liečení BLINCYTOM, hlásená zvýšená hladina pečeňových enzýmov a súvisiace prejavy/príznaky. Závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 (ako je zvýšená ALT, zvýšená AST a zvýšený bilirubín v krvi) sa zaznamenali u 1,5 % a 13,6 % pacientov, v danom poradí. Medián času do výskytu prvej udalosti bol 4 dni od iniciácie liečby BLINCYTOM.

Udalosti súvisiace so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov boli hlásené u 17,8 % dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia (N = 45), u 2,2 % pacientov sa prejavili závažné udalosti. Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v príslušnom poradí, boli hlásené u 13,3 % a 6,7 % dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia.

Udalosti súvisiace so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov boli nahlásené u 12,4 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD (N = 137). Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 8,0 % a 4,4 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD.

Udalosti súvisiace so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov boli hlásené u 15,6 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze, kde sa BLINCYTO podávalo striedavo s chemoterapiou (N = 147). Udalosti stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 8,8 % a 2,7 % dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym CD19 v konsolidačnej fáze.

Trvanie hepatálnych nežiaducich reakcií bolo celkovo krátke a tieto reakcie rýchlo odoznili, často pri pokračujúcej nepretržitej liečbe BLINCYTOM.

Klinický manažment zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov, pozri časť 4.4.

Pankreatitída

U pacientov liečených BLINCYTOM bola v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh hlásená život ohrozujúca alebo fatálna pankreatitída. Medián času do výskytu bol 7,5 dňa. Klinický manažment pankreatitídy, pozri časť 4.4.

Leukoencefalopatia vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie

Hlásená bola leukoencefalopatia. U pacientov s nálezmi MRI/CT mozgu zodpovedajúcimi leukoencefalopatií sa zároveň vyskytli závažné nežiaduce reakcie vrátane stavu zmätenosti, tremoru,

kognitívnych porúch, encefalopatie a kŕčov. Hoci možnosť rozvoja progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) existuje, v klinických štúdiách nebol hlásený žiadny potvrdený prípad PML.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa hodnotila u pediatrických pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia v dvoch otvorených štúdiách: štúdia fázy I/II s jednou skupinou (MT103-205) a randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III (20120215).

Štúdia MT103-205 bola štúdia s eskaláciou/hodnotením dávky u pediatrických pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek v štúdii fázy I/II s jednou skupinou (MT103-205), zameranej na zvyšovanie/hodnotenie dávky, v ktorej 70 pacientov vo veku 7 mesiacov až 17 rokov bolo liečených odporúčanou dávkovacou schémou.

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami boli pyrexia (11,4 %), febrilná neutropénia (11,4 %), syndróm uvoľňovania cytokínov (5,7 %), sepsa (4,3 %), infekcia súvisiaca s pomôckou (4,3 %), predávkovanie (4,3 %), kŕče (2,9 %), respiračné zlyhanie (2,9 %), hypoxia (2,9 %), pneumónia (2,9 %) a zlyhanie viacerých orgánov (2,9 %).

Nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov liečených BLINCYTOM boli typovo podobné nežiaducim reakciám dospelých pacientov. Nežiaduce reakcie, ktoré boli v porovnaní s dospelou populáciou častejšie pozorované ($\geq 10\%$ rozdiel) u pediatrickej populácie boli anémia, trombocytopénia, leukopénia, pyrexia, reakcie súvisiace s infúziou, nárast hmotnosti a hypertenzia.

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií boli podobné v rôznych pediatrických podskupinách (pohlavie, vek a geografická oblasť).

V dávke vyššej ako odporúčaná dávka sa v štúdii MT103-205 vyskytol prípad fatálneho zlyhania srdca v kontexte život ohrozujúceho syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS) a syndrómu z rozpadu nádoru (TLS), pozri časť 4.4.

BLINCYTO bol hodnotený aj u pediatrických pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse v rámci randomizovanej kontrolovanej otvorenej štúdie fázy III (20120215), počas ktorej bolo 54 pacientov vo veku 1 až 18 rokov liečených odporúčanou dávkovacou schémou pre ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse. Profil bezpečnosti BLINCYTA v štúdii 20120215 sa zhoduje s profilom bezpečnosti skúmanej pediatrickej populácie s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek.

Iné osobitné populácie

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené skúsenosti s BLINCYTOM. Celkovo bola bezpečnosť podobná medzi staršími pacientmi (vo veku ≥ 65 rokov) a pacientmi vo veku menej ako 65 rokov liečených BLINCYTOM. Starší pacienti však môžu byť väčšími náchylní na závažné neurologické udalosti, ako sú kognitívne poruchy, encefalopatia a zmätenosť.

V porovnaní s mladšími pacientmi môže u starších pacientov s ALL s pozitívnym MRD liečených liekom BLINCYTO hroziť zvýšené riziko vzniku hypogamaglobulinémie. Počas liečby s BLINCYTOM sa u starších pacientov odporúča monitorovať hladiny imunoglobulínov.

U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek sa bezpečnosť BLINCYTA neskúmala.

Imunogenicitá

V klinických štúdiách s dospelými pacientmi s ALL liečenými BLINCYTOM malo menej ako 2 % pacientov pozitívny test na protilátky proti blinatumomabu. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili

protilátky proti blinatumomabu, mala väčšina protilátky s neutralizačnou aktivitou *in vitro*. V klinických štúdiách pediatrických pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL liečených blinatumomabom sa nezistili žiadne protilátky proti blinatumomabu.

Tvorba protilátok proti blinatumomabu môže ovplyvniť farmakokinetiku BLINCYTA.

Súhrn klinických dôkazov vo všeobecnosti podporuje zistenie, že protilátky proti blinatumomabu nenaznačujú žiadny klinický dopad na bezpečnosť alebo účinnosť BLINCYTA.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa prípady predávkovania vrátane jedného pacienta, ktorý dostal 133-násobok odporúčanej terapeutickej dávky BLINCYTA podanej za krátke obdobie. Predávkovania mali za následok nežiaduce reakcie, ktoré boli zhodné s reakciami pozorovanými pri odporúčanej terapeutickej dávke, a zahŕňali horúčku, tremor a bolesť hlavy. V prípade predávkovania treba infúziu dočasne prerušiť a pacienti sa majú sledovať. O obnovení liečby BLINCYTOM v správnej terapeutickej dávke sa má uvažovať po ústupe všetkých toxicít a najskôr 12 hodín po prerušení infúzie (pozri časť 4.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká – iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX07.

Mechanizmus účinku

Blinatumomab je bispecifická T-lymfocyty angažujúca molekula vo formáte BiTE (z anglického *Bispecific T-cell Engager molecule*), ktorý sa špecificky viaže na CD19 s expresiou na povrchu buniek z B línie a na CD3 s expresiou na povrchu T-lymfocytov. Aktivuje endogénne T-lymfocyty spojením CD3 s antigénovým receptorom T-lymfocytov (TCR) v komplexe s CD19 na benígnych a malígnych B-lymfocytoch. Protinádorový účinok imunoterapie blinatumomabom nezávisí od T-lymfocytov nesúcich špecifický TCR alebo od peptidových antigénov prezentovaných nádorovými bunkami, ale je polyklonálnej povahy a nezávislý od molekúl ľudského leukocytového antigénu (HLA) na cieľových bunkách. Blinatumomab sprostredkúva tvorbu cytolytickej synapsy medzi T-lymfocytom a nádorovou bunkou, pričom uvoľňuje proteolytické enzýmy, aby usmrtil tak proliferujúce, ako aj pokojové cieľové bunky. Blinatumomab sa spája s prechodnou zvýšenou reguláciou molekúl bunkovej adhézie, produkciou cytolytických proteínov, uvoľňovaním zápalových cytokínov a proliferáciou T-lymfocytov a vedie k eliminácii buniek CD19+.

Farmakodynamické účinky

U skúmaných pacientov sa pozorovali konzistentné farmakodynamické odpovede v imunite. Počas kontinuálnej intravenózne infúzie počas 4 týždňoch bola farmakodynamická odpoveď charakteristická aktiváciou a iniciálnou redistribúciou T-lymfocytov, rýchlou depléciou periférnych B-lymfocytov a prechodným zvýšením hladiny cytokínov.

Redistribúcia periférnych T-lymfocytov (t. j. adhézia T-lymfocytov k endotelu krvných ciev a/alebo transmigrácia do tkaniva) nastala po začatí infúzie blinatumomabu alebo zvýšení dávky. Počet

T-lymfocytov sprvu v priebehu 1 až 2 dní klesol a potom sa vrátil na východiskové hodnoty do 7 až 14 dní u väčšiny pacientov. U niekoľkých pacientov sa pozoroval nárast počtu T-lymfocytov nad východiskové hodnoty (expanzia T-lymfocytov).

Počet periférnych B-lymfocytov rýchlo klesol na nezistiteľnú úroveň počas liečby v dávkach $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ alebo $\geq 9 \mu\text{g}/\text{deň}$ u väčšiny pacientov. Počas 2-týždňového obdobia bez liečby medzi liečebnými cyklami sa nepozorovala normalizácia počtu periférnych B-lymfocytov. Neúplná deplécia B-lymfocytov nastala v dávkach $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ a $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ a u niekoľkých pacientov neodpovedajúcich na liečbu pri vyšších dávkach.

U pediatrických pacientov sa nemerali periférne lymfocyty.

Merali sa hladiny cytokínov IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α a IFN- γ a najviac zvýšené boli hladiny IL-6, IL-10 a IFN- γ . Prechodné zvýšenie hladín cytokínov sa pozorovalo v prvých 2 dňoch po začatí infúzie blinatumomabu. Zvýšené hladiny cytokínov sa vrátili na východiskové hodnoty do 24 až 48 hodín počas infúzie. V ďalších liečebných cykloch sa zvýšenie hladín cytokínov vyskytlo u menšieho počtu pacientov s nižšou intenzitou v porovnaní s prvými 48 hodinami prvého liečebného cyklu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relabujúca alebo refraktérna ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia

Počas klinických štúdií fázy II a fázy III uvedených ďalej bolo BLINCYTU vystavených spolu 456 pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek.

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA v porovnaní so štandardnou (*Standard Of Care*, SOC) chemoterapeutickou liečbou sa hodnotili v randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdii fázy III (TOWER). Vhodní pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek boli vo veku ≥ 18 rokov a mali stav podľa ECOG ≤ 2 (mali $> 5\%$ blastov v kostnej dreni a buď relaps kedykoľvek po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (HSCT), neliečený prvý relaps s trvaním prvej remisie < 12 mesiacov, alebo boli refraktérni na poslednú liečbu).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na podávanie BLINCYTA alebo 1 zo 4 vopred špecifikovaných, skúšajúcim vybraných nosných chemoterapeutických režimov v rámci SOC. Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku (vek < 35 rokov oproti veku ≥ 35 rokov), predchádzajúcej záchrannej liečby (áno oproti nie) a predchádzajúcej alogénnej HSCT (áno oproti nie), čo sa hodnotilo v čase informovaného súhlasu. Demografické a základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi oboma skupinami (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6. Demografické a základné charakteristiky v štúdii fázy III (TOWER)

Charakteristika	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
Vek		
Medián, roky (min., max.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Priemer, roky (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 rokov, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Predchádzajúca záchranná liečba	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Predchádzajúca alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Stav podľa ECOG – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)

Charakteristika	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
Refraktérny stav – n (%)		
Refraktérni na primárnu liečbu	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktérni na záchrannú liečbu	87 (32,1)	34 (25,4)
Maximum blastov v centrálnej/lokálnej časti kostnej drene – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

alloHSCT = alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

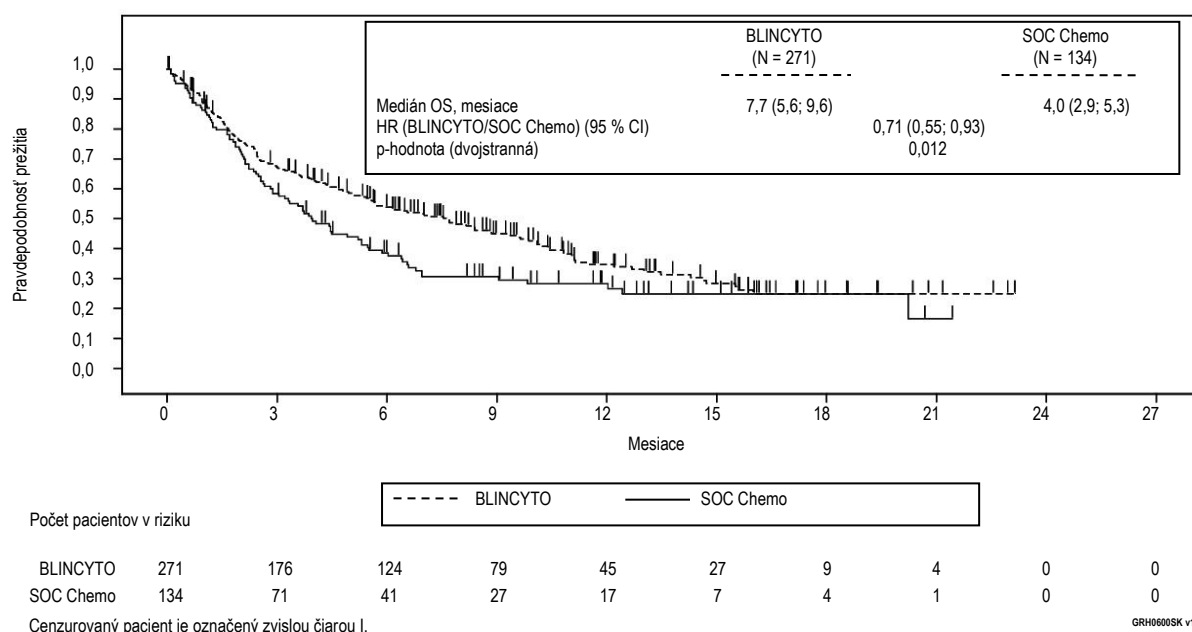
SOC = štandardná liečba

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie. V prvom cykle bola začiatková dávka 9 µg/deň 1. týždeň, potom 28 µg/deň zvyšné 3 týždne. Cieľová dávka 28 µg/deň bola podaná v 2. cykle a v ďalších cykloch od 1. dňa každého cyklu. V prípade nežiaducich reakcií bola možná úprava dávky. Z 267 pacientov, ktorým sa podával liek BLINCYTO, bol priemerný počet ukončených liečebných cyklov 2,0; zo 109 pacientov, ktorí dostávali štandardnú liečbu chemoterapiou, bol priemerný počet liečebných cyklov 1,3.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (*Overall Survival, OS*). Medián OS bol 4,0 mesiaca (95 % CI: 2,9; 5,3) v skupine so štandardnou chemoterapeutickou liečbou v porovnaní so 7,7 mesiaca (95 % CI: 5,6; 9,6) v skupine s BLINCYTOM. Pomer rizík (95 % CI) bol 0,71 (0,55; 0,93) medzi liečebnými skupinami v prospech BLINCYTA, čo svedčilo o 29 % znížení pomeru rizík v skupine s BLINCYTOM (p-hodnota = 0,012 (stratifikovaný log-rank test)), pozri obrázok 1. Konzistentnosť výsledkov OS bola preukázaná v podskupinách na základe stratifikačných faktorov.

Konzistentné výsledky sa pozorovali po cenzurovaní v čase HSCT; medián OS, cenzurovaný v čase HSCT, bol 6,9 mesiaca (95 % CI: 5,3; 8,8) v skupine s BLINCYTOM a 3,9 mesiaca (95 % CI: 2,8; 4,9) v skupine so SOC (HR, 0,66; 95 % CI: 0,50; 0,88; p-hodnota = 0,004). Mortalita po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (*allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation, alloHSCT*) medzi všetkými respondérmi, ktorí neabsolvovali antileukemickú liečbu, bola 10/38 (26,3 %; 95 % CI: 13,4; 43,1) v skupine s BLINCYTOM a 3/12 (25 %; 95 % CI: 5,5; 57,2) v skupine so SOC; mortalita 100 dní po alloHSCT bola 4/38 (12,4 %; 95 % CI: 4,8 %; 29,9 %) v skupine s BLINCYTOM a 0/12 (0 %, 95 % CI: nehodnotiteľné) v skupine so SOC. Výsledky účinnosti z iných hlavných koncových ukazovateľov štúdie sú zhrnuté v tabuľke 7.

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania



Tabuľka 7. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemoterapia (N = 134)
Úplná remisia (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95 % CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Rozdiel v liečbe [95 % CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-hodnota	< 0,001	
CR, n (%) [95 % CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Rozdiel v liečbe [95 % CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-hodnota	< 0,001	
Prežívanie bez udalosti (EFS) ^d		
6-mesačný odhad, % [95 % CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-mesačný odhad, % [95 % CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95 % CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Trvanie hematologickej odpovede- Medián času do udalosti [95 % CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh [*] /CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MRD ^e odpoveď pre CR/CRh [*] /CRi		
Pacienti hodnotiteľní na MRD (%) [95 % CI] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Trvanie MRD odpovede- Medián času do udalosti [95 % CI]	4,5 mesiaca (3,6; 9,0)	3,8 mesiaca (1,9; 19,0)
AlloHSCT po začatí liečby– n (%)		
Pacienti spolu	65 (24)	32 (23,9)
Hematologickí respondéri (CR/CRh [*] /CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Čas do alloHSCT u všetkých transplantovaných pacientov Medián času do udalosti (Medzikvartilové rozpätie)	3,7 mesiaca (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 mesiaca (2,6; 4,3) (N = 32)
Čas do alloHSCT u CR/CRh [*] /CRi respondérov Medián času do udalosti [95 % CI] (KM odhad)	11,3 mesiaca (5,2; NE) (N = 119)	3,6 mesiaca (2,3; 7,2) (N = 33)
Mortalita 100 dní po alloHSCT		
n/N (%), [95 % CI]	4/38; 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12; 0,0 % (0,0; NE)

^a CR bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter a absolútny počet neutrofilov [ANC] $> 1\,000$ /mikroliter).

^b CRh^{*} (úplná remisia s čiastočnou obnovou krvotvorby) bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení, čiastočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 50\,000$ /mikroliter a ANC > 500 /mikroliter).

^c CRi (úplná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby) bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a neúplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter alebo ANC $> 1\,000$ /mikroliter).

^d Doba EFS bola vypočítaná od času randomizácie do dátumu hodnotenia ochorenia svedčiaceho o relapse po dosiahnutí CR/CRh^{*}/CRi alebo do úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr. Pacienti, ktorí nedosiahli CR/CRh^{*}/CRi v priebehu 12 týždňov od začiatku liečby, sa považujú za zlyhanie liečby a bolo im pridelené trvanie EFS 1 deň.

^e Odpoveď MRD (minimálne reziduálne ochorenie) bola definovaná ako MRD na základe PCR alebo prietokovej cytometrie $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Pacienti, ktorí dosiahli CR/CRh^{*}/CRi a mali hodnotiteľné posúdenie MRD po začatí liečby.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V tejto otvorenej štúdii sa kvalita života súvisiaca so zdravím (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) hlásená pacientmi merala pomocou Dotazníka kvality života – 30 hlavných položiek Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*, EORTC QLQ-C30). V post hoc analýze citlivosti liek BLINCYTO v porovnaní so SOC konzistentne oddialil čas do klinicky významného zhoršenia HRQoL (≥ 10 -bodové zhoršenie oproti východiskovému stavu) v celkovom zdravotnom stave [medián BLINCYTO oproti SOC: 8,1 mesiaca oproti 1,0 mesiaca; HR = 0,60 (95 % CI = 0,42; 0,85)], škálach funkcií, škálach príznakov a v jednotlivých položkách. Vzhľadom na to, že výsledky kvality života súvisiacej so zdravím sa zakladajú na post hoc analýze citlivosti, majú sa interpretovať s opatrnosťou.

Liek BLINCYTO sa hodnotil aj v otvorenej multicentrickej štúdii fázy II s jednou skupinou so 189 pacientmi (MT103-211). Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia (relabujúcou s trvaním prvej remisie ≤ 12 mesiacov v prvej záchrannnej liečbe, relabujúcou alebo refraktérnou po prvej záchrannnej liečbe alebo relabujúcou počas 12 mesiacov od alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) a s ≥ 10 % blastov v kostnej dreni).

Premedikácia, dávka BLINCYTA na liečebný cyklus a spôsob podávania boli rovnaké ako v štúdii fázy III. Pacienti boli premedikovaní povinnou profylaktickou liečbou cerebrospinálnej tekutiny skladajúcou sa z intratekálneho režimu počas 1 týždňa pred začiatkom liečby BLINCYTOM podľa ústavných alebo národných smerníc. Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie. V prvom cykle bola začiatková dávka 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$ 1. týždeň, potom 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ zvyšné 3 týždne. Cieľová dávka 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ bola podaná v 2. cykle a v ďalších cykloch od 1. dňa každého cyklu. V prípade nežiaducich reakcií bola možná úprava dávky. Liečená populácia zahŕňala 189 pacientov, ktorí dostali najmenej 1 infúziu BLINCYTA; priemerný počet cyklov na pacienta bol 1,6. Pacienti, ktorí na BLINCYTO odpovedali, ale neskôr sa u nich vyskytol relaps, mali možnosť opakovanej liečby BLINCYTOM. Medzi liečenými pacientmi bol medián veku 39 rokov (rozpätie: 18 až 79 rokov vrátane 25 pacientov vo veku ≥ 65 rokov), 64 zo 189 (33,9 %) podstúpili transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) pred používaním BLINCYTA a 32 zo 189 (16,9 %) absolvovali viac ako 2 predchádzajúce záchranné liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera úplnej remisie/úplnej remisie s čiastočnou obnovou krvotvorby (CR/CRh*) počas 2 cyklov liečby BLINCYTOM. Osemdesiatjeden zo 189 (42,9 %) pacientov dosiahol CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov, pričom väčšina odpovedí (64 z 81) sa vyskytla v priebehu 1 cyklu liečby. U staršej populácie (vo veku ≥ 65 rokov) 11 z 25 pacientov (44,0 %) dosiahol CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov (bezpečnosť u starších pacientov, pozri časť 4.8). Štyria pacienti dosiahli CR počas konsolidačných cyklov, čo viedlo ku kumulatívnej miere CR 35,4 % (67/189; 95 % CI: 28,6 % – 42,7 %). Tridsaťdva zo 189 (17 %) pacientov podstúpilo alogénnu HSCT počas CR/CRh* indukovanej BLINCYTOM (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia (MT103-211)

	n (%) n = 189	95 % CI
Úplná remisia (CR) ¹ /Úplná remisia s čiastočnou obnovou krvotvorby (CRh*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Hypoplastická alebo aplastická kostná dreň bez blastov ³	17 (9,0 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Čiastočná remisia ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]

	n (%) n = 189	95 % CI
Prežívanie bez relapsu ⁵ (RFS) pri CR/CRh*	5,9 mesiaca	[4,8 až 8,3 mesiaca]
Celkové prežívanie	6,1 mesiaca	[4,2 až 7,5 mesiaca]

¹ CR bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000/\text{mikroliter}$ a absolútny počet neutrofilov [ANC] $> 1\,000/\text{mikroliter}$).

² CRh* bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení, čiastočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 50\,000/\text{mikroliter}$ a ANC $> 500/\text{mikroliter}$).

³ Hypoplastická alebo aplastická kostná dreň bez blastov bola definovaná ako blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, žiadny dôkaz o ochorení, nedostatočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi: trombocyty $\leq 50\,000/\text{mikroliter}$ a/alebo ANC $\leq 500/\text{mikroliter}$.

⁴ Čiastočná remisia bola definovaná ako blasty v kostnej dreni 6 % až 25 % najmenej s 50 % znížením od začiatku liečby.

⁵ Relaps bol definovaný ako hematologický relaps (blasty v kostnej dreni väčšie ako 5 % po CR) alebo extramedulárny relaps.

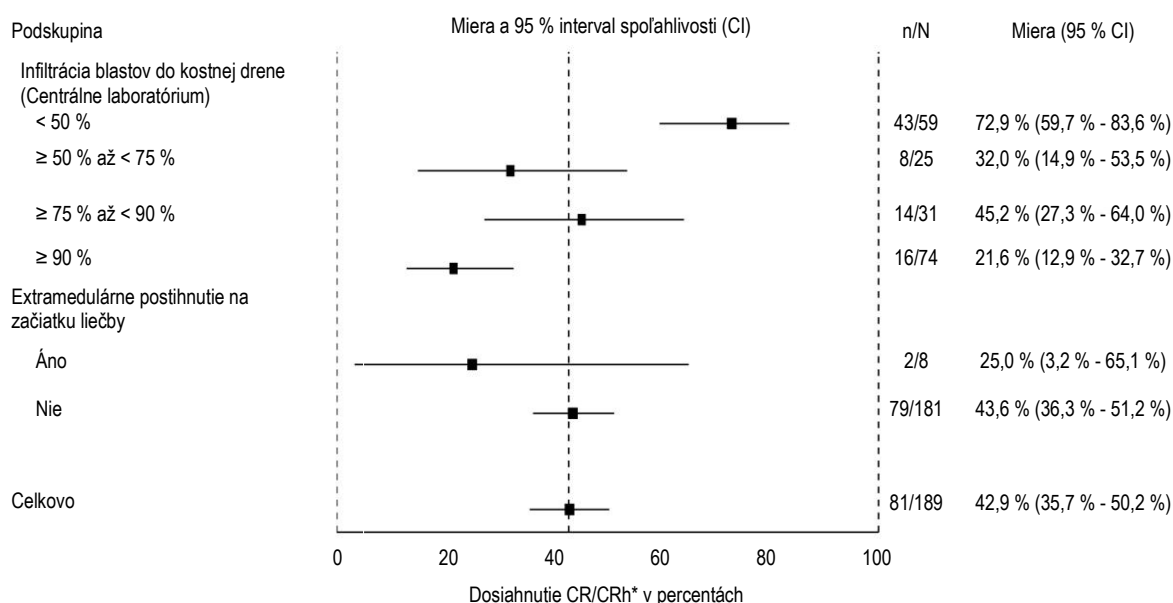
Vo vopred špecifikovanej exploratórnej analýze malo 60 zo 73 pacientov hodnotiteľných na MRD s CR/CRh* (82,2 %) aj odpoveď MRD (definovanú ako minimálne reziduálne ochorenie (MRD) na základe PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Pacienti s predchádzajúcou alogénnou HSCT mali podobné miery odpovedí ako pacienti bez predchádzajúcej HSCT, starší pacienti mali podobné miery odpovedí ako mladší pacienti a na základe počtu línii predchádzajúcej záchranej liečby sa v mierach remisie nepozoroval podstatný rozdiel.

U pacientov s extramedulárnym ochorením bez postihnutia CNS/semenníkov (definovaným ako najmenej 1 lézia $\geq 1,5$ cm) pri skríningu (N = 8/189) boli miery klinickej odpovede (25 % [95 % CI: 3,2 – 65,1]) nižšie v porovnaní s pacientmi bez dôkazu o extramedulárnom postihnutí (N = 181, 43,6 % [95 % CI: 36,3 – 51,2]) (pozri obrázok 2).

Pacienti s najvyšším nádorovým zaťažením stanoveným na základe percentuálneho podielu blastov v kostnej dreni na začiatku liečby (≥ 90 %) ešte stále mali klinicky významnú odpoveď s mierou CR/CRh* 21,6 % (95 % CI: 12,9 - 32,7) (pozri obrázok 2). Pacienti s nízkym nádorovým zaťažením (< 50 %) odpovedali na liečbu BLINCYTOM najlepšie s mierou CR/CRh* 72,9 % (95 % CI: 59,7 – 83,6).

Obrázok 2. Znáznornenie „Forest plot“ miery CR/CRh* počas prvých 2 cyklov v štúdiu MT103-211 (súbor na primárnu analýzu)



n = počet pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRh* v prvých 2 cykloch liečby v špecifikovanej podskupine.

N = celkový počet pacientov v špecifikovanej podskupine.

Obmedzené údaje sú u pacientov s oneskoreným prvým relapsom ALL z prekursorov B-buniek definovaným ako relaps, ktorý sa vyskytne viac ako 12 mesiacov po prvej remisii alebo viac ako 12 mesiacov po HSCT v prvej remisii. V klinických štúdiách fázy II 88,9 % (8/9) pacientov s oneskoreným prvým relapsom, ako sa uvádza v jednotlivých štúdiách, dosiahlo CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov, pričom 62,5 % (6/9) dosiahlo odpoveď MRD a 37,5 % (3/9) podstúpilo alogénnu HSCT po liečbe BLINCYTOM. Medián celkového prežívania (OS) bol 17,7 mesiaca (95 % CI: 3,1 – nehodnotiteľné).

V randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdii fázy III (TOWER) 70 % (7/10) pacientov po transplantácii v období neskorého prvého relapsu liečených BLINCYTOM v porovnaní s 20 % (1/5) liečenými SOC chemoterapiou dosiahlo CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov. Päťdesiat percent (5/10) v porovnaní s 0 % (0/5) dosiahlo odpoveď MRD a 20 % (2/10) v porovnaní so 40 % (2/5) podstúpilo alogénnu HSCT po liečbe. Medián OS bol 15,6 mesiaca (95 % CI: 5,5 – nehodnotiteľné) pre skupinu s BLINCYTOM a 5,3 mesiaca (95 % CI: 1,1 – nehodnotiteľné) pre skupinu s SOC chemoterapiou.

Relabujúca alebo refraktérna ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia u dospelých pacientov

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa hodnotila v otvorenej multicentrickej štúdii fázy II s jednou skupinou (ALCANTARA). Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia: relabujúcou alebo refraktérnou po minimálne 1 inhibítore tyrozínkinázy (TKI) druhej alebo vyššej generácie; ALEBO intolerantní na druhú generáciu TKI, a intolerantní alebo refraktérni na imatinib mesylát.

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie. V prvom cykle bola začiatková dávka 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$ 1. týždeň, potom 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ zvyšné 3 týždne. Dávka 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ bola podaná v 2. cykle a v ďalších cykloch od 1. dňa každého cyklu. V prípade nežiaducich reakcií bola možná úprava dávky. Liečená populácia zahŕňala 45 pacientov, ktorí dostali najmenej jednu infúziu BLINCYTA; priemerný počet liečebných cyklov bol 2,2 (pozri tabuľku 9 s demografickými a základnými charakteristikami pacientov).

Tabuľka 9. Demografické a základné charakteristiky v štúdii fázy II (ALCANTARA)

Charakteristika	BLINCYTO (N = 45)
Vek	
Medián, roky (min., max.)	55 (23, 78)
Priemer, roky (SD)	52,8 (15)
≥ 65 rokov a < 75 rokov, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 rokov, n (%)	2 (4,4)
Muži, n (%)	24 (53,3)
Rasa, n (%)	
Aziati	1 (2,2)
Černosi (alebo Afroameričania)	3 (6,7)
Iné	2 (4,4)
Belosi	39 (86,7)
Anamnéza ochorenia, n (%)	
Pred liečbou TKI ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Predchádzajúca záchranná liečba	31 (61,9)
Predchádzajúca alloHSCT ^b	20 (44,4)

Charakteristika	BLINCYTO (N = 45)
Blasty v kostnej dreni ^c , n (%)	
≥ 50 % až < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Počet pacientov s neúspešnou liečbou ponatinibom = 23 (51,1 %)

^b alloHSCT = alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

^c posudzované na centrálnej úrovni

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera CR/CRh* počas 2 cyklov liečby BLINCYTOM. Šestnásť zo 45 (35,6 %) pacientov dosiahlo mieru CR/CRh* počas prvých 2 liečebných cyklov. Z týchto 16 pacientov s CR/CRh* počas prvých 2 cyklov dosiahlo 12 zo 14 (85,7 %) pacientov s CR a 2 z 2 (100 %) pacientov s CRh* aj úplnú odpoveď MRD (pozri tabuľku 10).

Dvaja pacienti dosiahli CR počas ďalších cyklov, čo viedlo ku kumulatívnej miere CR 35,6 % (16 zo 45; 95 % CI: 21,9 – 51,2). Päť zo 16 (31,3 %) pacientov podstúpilo alogénnu HSCT počas CR/CRh* indukovanej BLINCYTOM.

Tabuľka 10. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relabujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) z prekursorov B-buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia (ALCANTARA)

	N = 45
Úplná remisia (CR) ^a /Úplná remisia s čiastočnou obnovou krvotvorby (CRh*) ^b , n (%) [95 % CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^c (bez CRh*), n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Hypoplastická alebo aplastická kostná dreň bez blastov (bez CRi) ^d , n (%) [95 % CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Čiastočná remisia ^e , n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Kompletná MRD odpoveď ^f , n (%), [95 % CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Medián prežívania bez relapsu ^g (RFS) pre CR/CRh* [95 % CI]	6,7 mesiaca [4,4 až NE ^h]
Medián celkového prežívania [95 % CI]	7,1 mesiaca [5,6 až NE ^h]

^a CR bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty > 100 000/mikroliter a absolútny počet neutrofilov [ANC] > 1 000/mikroliter).

^b CRh* bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a čiastočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty > 50 000/mikroliter a ANC > 500/mikroliter).

^c CRi (úplná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby) bola definovaná ako ≤ 5 % blastov v kostnej dreni, žiadny dôkaz o ochorení a neúplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty > 100 000/mikroliter alebo ANC > 1 000/mikroliter).

^d Hypoplastická alebo aplastická kostná dreň bez blastov bola definovaná ako blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, žiadny dôkaz o ochorení, nedostatočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi: trombocyty ≤ 50 000/mikroliter a/alebo ANC ≤ 500/mikroliter.

^e Čiastočná remisia bola definovaná ako blasty v kostnej dreni 6 % až 25 % najmenej s 50 % znížením od začiatku liečby.

^f MRD kompletná odpoveď bola definovaná ako absencia detegovateľného MRD potvrdená analýzou s minimálnou citlivosťou 10⁻⁴.

^g Relaps bol definovaný ako hematologický relaps (blasty v kostnej dreni väčšie ako 5 % po CR) alebo extramedulárny relaps.

^h NE = nehodnotiteľné.

Pacienti s najvyšším nádorovým zaťažením stanoveným na základe percentuálneho podielu blastov v kostnej dreni na začiatku liečby (≥ 50 %) mali ešte stále klinicky významnú odpoveď s mierou CR/CRh* 26,5 % (95 % CI: 12,9 – 44,4). Pacienti s nízkym nádorovým zaťažením (< 50 %) odpovedali na liečbu BLINCYTOM najlepšie s mierou CR/CRh* 63,6 % (95 % CI: 30,8 – 89,1). V prípade pacientov s vysokým počtom bielych krviniek v periférnej krvi (≥ 3,0 × 10⁹/l) bola miera

odpovede 27,3 % (95 % CI: 10,7 – 50,2), zatiaľ čo percentuálny podiel odpovede u pacientov s nižším počtom bielych krviniek ($< 3,0 \times 10^9/l$) bol 43,5 % (95 % CI: 23,2 – 65,5).

Účinky liečby v prípade hodnotiteľných podskupín (napr. mutačný stav, počet predchádzajúcich TKI, predchádzajúca HSCT a relaps bez predchádzajúcej HSCT) boli vo všeobecnosti konzistentné s výsledkami u celkovej populácie. Pacienti s mutáciou T315I, inými mutáciami alebo ďalšími cytogénnymi abnormalitami reagovali v podobnej miere ako tí pacienti, ktorí takéto mutácie alebo abnormality nemali.

ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA u dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD bola vyhodnocovaná v rámci otvorenej multicentrickej štúdie fázy II s jednou skupinou (BLAST). Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov bez predchádzajúcej HSCT, dostali aspoň 3 bloky štandardnej indukčnej liečby ALL, nachádzali sa v kompletnej hematologickej remisii (definovaná ako $< 5\%$ blastov v kostnej dreni, absolútny počet neutrofilov $\geq 1\,000/\text{mikroliter}$, krvné doštičky $\geq 50\,000/\text{mikroliter}$ a hladina hemoglobínu $\geq 9\text{ g/dl}$) a mali molekulové zlyhanie alebo molekulárny relaps (definovaný ako MRD $\geq 10^{-3}$). Pozri tabuľku 11. Na základe hodnotení miestneho pracoviska sa stav MRD pri skríningu stanovil z aspirácií kostnej drene pomocou prietokovej cytometrie alebo polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) s minimálnou citlivosťou 10^{-4} . Následne centrálné laboratórium potvrdilo hladiny MRD podľa PCR. Konečná interpretácia výsledkov MRD prebehla v súlade s nariadeniami EuroMRD Consortium.

Tabuľka 11. Demografické a základné charakteristiky v štúdiu MRD (BLAST)

Charakteristika	BLINCYTO (N = 116)
Vek	
Medián, roky (min., max.)	45 (18, 76)
Priemer, roky (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 rokov, n (%)	15 (12,9)
Muži, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Aziati	1 (0,9)
Iní (zmiešané rasy)	1 (0,9)
Belosi	102 (87,9)
Neznáme	12 (10,3)
Anamnéza relapsov, n (%)	
Pacienti v 1. CR	75 (64,7)
Pacienti v 2. CR	39 (33,6)
Pacienti v 3. CR	2 (1,7)
Hladina MRD na začiatku liečby*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ a < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ a $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ a $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Pod dolným limitom kvantifikácie	5 (4,3)
Neznáme	2 (1,7)

* Centrálne hodnotené v rámci analýzy s minimálnou citlivosťou 10^{-4}

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie. Pacienti dostali BLINCYTO v konštantnej dávke $15\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ (ekvivalentná odporúčanému dávkovaniu $28\text{ }\mu\text{g}/\text{deň}$) pre všetky liečebné cykly. Pacienti dostali až 4 cykly liečby. V prípade nežiaducich reakcií bola možná úprava dávky. Liečená populácia zahŕňala 116 pacientov, ktorí dostali najmenej jednu infúziu BLINCYTA; priemerný počet dokončených liečebných cyklov bol 1,8 (rozsah: 1 až 4).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol počet pacientov, ktorí dosiahli kompletnú MRD odpoveď v priebehu jedného cyklu liečby BLINCYTOM. Osemdesiatosem zo 113 (77,9 %) hodnotiteľných pacientov dosiahlo kompletnú MRD odpoveď po jednom cykle liečby; pozri tabuľku 12. Dvaja pacienti dosiahli kompletnú MRD odpoveď pomocou 1 ďalšieho cyklu s BLINCYTOM. Miera MRD odpovede podľa veku a hladina MRD u podskupín na začiatku liečby boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii. RFS u pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia po 18 mesiacoch cenzurované v čase HSCT alebo chemoterapie po liečbe BLINCYTOM bolo 54 % (33 %, 70 %). RFS po 18 mesiacoch necenzurované v čase HSCT alebo chemoterapie po liečbe BLINCYTOM bolo 53 % (44 %, 62 %).

Tabuľka 12. Výsledky účinnosti u pacientov ≥ 18 rokov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD (BLAST)

Kompletná MRD odpoveď ^a , n/N (%), [95 % CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1 – 85,1]
≥ 65 rokov	12/15 (80,0) [51,9 – 95,7]
Pacienti v 1. CR	60/73 (82,2) [71,5 – 90,2]
Pacienti v 2. CR	27/38 (71,1) [54,1 – 84,6]
Pacienti v 3. CR	1/2 (50,0) [1,3 – 98,7]
Trvanie MRD kompletnej odpovede [95 % CI]	17,3 mesiaca [12,6 – 23,3]

^a MRD kompletná odpoveď bola definovaná ako absencia detegovateľného MRD potvrdená analýzou s minimálnou citlivosťou 10^{-4} .

^b Do série úplnej analýzy s primárnym koncovým ukazovateľom bolo zahrnutých stotrinásť pacientov (97,4 %; 113/116).

ALL z prekursorov B-buniek v konsolidačnej fáze

Účinnosť BLINCYTA v konsolidačnej fáze liečby ALL z prekursora B-buniek u dospelých a pediatrických pacientov sa hodnotila v štúdií E1910 a štúdií 20120215. Výsledky účinnosti zo štúdie E1910 sú opísané nižšie a pediatrické štúdie a štúdie u mladých dospelých sú opísané v časti pediatricka populácia.

V štúdií E1910 (20129152) sa bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA hodnotila vo fáze III, randomizovanej, kontrolovanej štúdie u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia. Vhodní pacienti dostávali indukčnú chemoterapiu. Po indukcii pacienti v hematologickej kompletnej remisii (*Complete Remission*, CR) alebo CR s neúplným obnovením periférneho krvného obrazu (CRi) pokračovali v štúdií a dostávali intenzifikačnú chemoterapiu. Po intenzifikačnej terapii bolo 286 pacientov randomizovaných alebo pridelených na liečbu BLINCYTOM striedavo s konsolidačnou chemoterapiou (n = 152) alebo len na štandardnú (*Standard Of Care*, SOC) konsolidačnú chemoterapeutickú liečbu (n = 134). Chemoterapeutické režimy použité v štúdií E1910 boli založené na protokole UKALL12/ECOG2993. Každá skupina dostala udržiavaciu liečbu v celkovom trvaní liečby 2,5 roka po začiatku intenzifikácie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu MRD (negativita MRD definovaná ako $< 1 \times 10^{-4}$), veku (< 55 rokov oproti ≥ 55 rokov), stavu CD20, užívania rituximabu a plánovanej alogénnej transplantácie kmeňových buniek (*Stem Cell Transplant*, SCT).

Skúšaná liečba v skupine s BLINCYTOM pozostávala zo 4 cyklov blinatumomabu a 4 cyklov chemoterapie v nasledujúcom poradí. Zahŕňala 2 cykly BLINCYTA (každý cyklus pozostával z 28 μg BLINCYTA/deň podávaného ako kontinuálna intravenózna infúzia počas 28 dní, so 14-dňovým intervalom bez liečby medzi cyklami), po ktorých nasledovali 3 cykly konsolidačnej chemoterapie. Po nich nasledoval tretí cyklus BLINCYTA a ďalší cyklus konsolidačnej chemoterapie a potom štvrtý cyklus BLINCYTA. V posthoc analýze pacientov, ktorí nedostali HSCT, sa pozorovalo numericky vyššie celkové prežívanie (OS) u pacientov, ktorí dostali 4 cykly oproti 1-2 cyklom BLINCYTA v rámci konsolidácie v prvej línii. Pacienti dostali v priemere 3,04 cykla BLINCYTA. Ak pacient pokračoval s alogénnou SCT, dôrazne sa odporúčalo, aby pacienti randomizovaní do skupiny s blinatumomabom dostali oba cykly liečby blinatumomabom predtým, ako budú pokračovať

s alogénnou SCT. V štúdií liečba v skupine so štandardnou liečbou (SOC) pozostávala zo 4 cyklov konsolidačnej chemoterapie. Pacienti v každej skupine dostali rovnaký počet cyklov a dávok konsolidačnej chemoterapie. Pacienti, ktorí boli randomizovaní do skupiny SOC, mohli prejsť priamo na alogénnu SCT alebo na konsolidačnú chemoterapiu.

Základné demografické údaje a charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. Demografické údaje a informácie o charakteristikách sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13. Demografické údaje a charakteristiky (E1910)

Charakteristika	Skupina s BLINCYTOM (N = 152)		Skupina so SOC ^a (N = 134)	
	Pozitívne MRD (N = 40)	Negatívne MRD (N = 112)	Pozitívne MRD (N = 22)	Negatívne MRD (N = 112)
Vek				
Medián, roky (min., max.)	49,6 (30; 69)		50,2 (30; 70)	
Muži, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Rasa, n (%)				
Americkí Indiáni alebo pôvodní obyvatelia Aljašky	2 (1,3)		1 (0,7)	
Aziati	4 (2,6)		2 (1,5)	
Černosi (alebo Afroameričania)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanci (alebo Latinoameričania)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Pôvodní obyvatelia Havaja alebo iných tichomorských ostrovov	1 (0,7)		0 (0,0)	
Belosi	117 (77,0)		110 (82,1)	
Podstúpili alogénnu SCT ^b , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Priemerný počet cyklov BLINCYTA u pacientov, ktorí podstúpili alogénnu SCT ^b , n (cykly)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Priemerný počet cyklov BLINCYTA u pacientov, ktorí nepodstúpili alogénnu SCT ^b , n (cykly)	21 (2,90)	89 (3,30)		

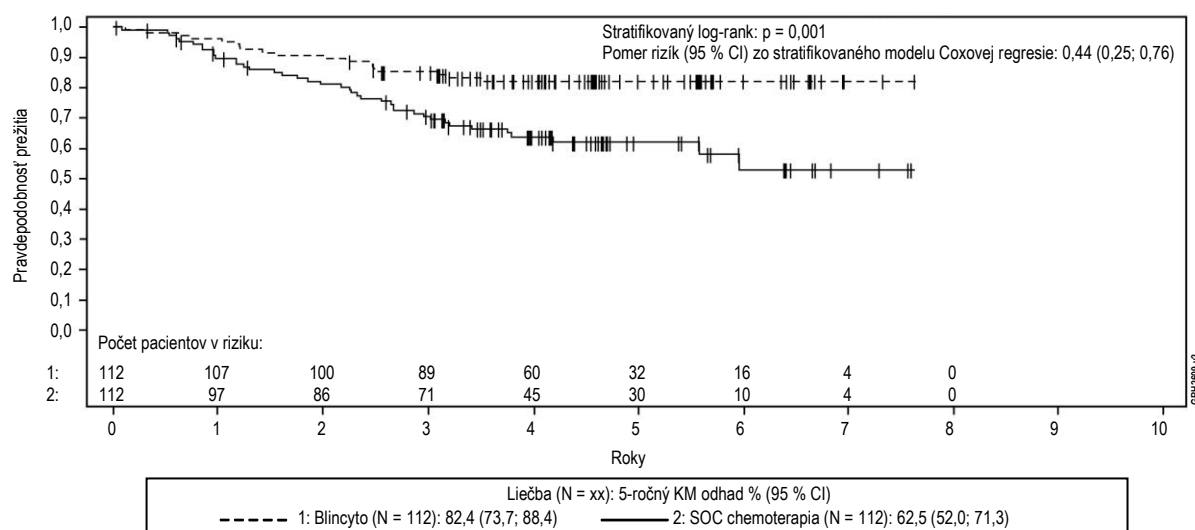
^a SOC = štandardná liečba.

^b alogénnu SCT = alogénnu transplantácia kmeňových buniek.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS) u pacientov s negatívnym MRD. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali prežívanie bez relapsu (*Relapse-Free Survival*, RFS) u pacientov s negatívnym MRD, OS a RFS u pacientov s pozitívnym MRD.

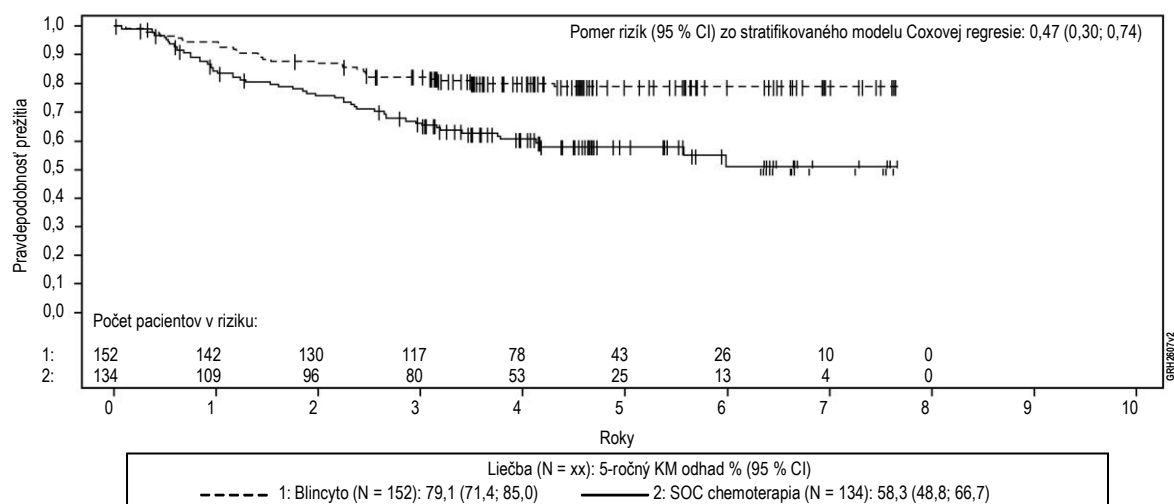
Štúdia preukázala zlepšenie OS a RFS. V tabuľke 14 sú uvedené stratifikované pomery rizika a Kaplanove-Meierove odhady pre OS a RFS u pacientov s negatívnym MRD, pozitívnym MRD a u všetkých pacientov spolu bez ohľadu na stav MRD. Na obrázku 3 je Kaplanova-Meierova krivka pre OS u pacientov s negatívnym MRD. Na obrázku 4 je Kaplanova-Meierova krivka pre OS u všetkých pacientov v kombinácii bez ohľadu na stav MRD.

Obrázok 3. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s negatívnym MRD pri randomizácii (pred začiatkom konsolidácie) (E1910)



SOC = štandardná liečba, KM = Kaplan-Meier, CI = interval spoľahlivosti, N = počet pacientov v súbore analýzy, cenzúra označená zvislou čiarou.

Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania kombinujúca pacientov s pozitívnym aj negatívnym MRD pri randomizácii (pred začiatkom konsolidácie) (E1910)



SOC = štandardná liečba, KM = Kaplan-Meier, CI = interval spoľahlivosti, N = počet pacientov v súbore analýzy, cenzúra označená zvislou čiarou.

Tabuľka 14. Celkové prežívanie a prežívanie bez relapsu u pacientov s negatívnym MRD a s pozitívnym MRD (E1910)

	Skupina s BLINCYTOM	Skupina so SOC
Negatívne MRD		
Počet pacientov	112	112
Stredná doba sledovania (roky) ^{a, b}	4,5	4,5
Celkové prežívanie		
5-ročný Kaplanov-Meierov odhad (%) [95 % CI]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Pomer rizík [95 % CI] ^c	0,44 [0,25; 0,76]	
p-hodnota	0,003	
Prežívanie bez relapsu		
5-ročný Kaplanov-Meierov odhad (%) [95 % CI]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Pomer rizík [95 % CI] ^d	0,53 [0,32; 0,88]	
Pozitívne MRD		
Počet pacientov	40	22
Stredná doba sledovania (roky) ^{e, b}	4,6	5,0
Celkové prežívanie		
5-ročný Kaplanov-Meierov odhad (%) [95 % CI]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Pomer rizík [95 % CI] ^f	0,40 [0,14; 1,12]	
Prežívanie bez relapsu		
5-ročný Kaplanov-Meierov odhad (%) [95 % CI]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Pomer rizík [95 % CI] ^g	0,37 [0,13; 1,03]	
Negatívne MRD aj pozitívne MRD spoločne		
Počet pacientov	152	134
Stredná doba sledovania (roky) ^{a, b, e}	4,5	4,5
Celkové prežívanie		
5-ročný Kaplanov-Meierov odhad (%) [95 % CI]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Pomer rizík [95 % CI] ^f	0,47 [0,30; 0,74]	
Prežívanie bez relapsu		
5-ročný Kaplanov-Meierov odhad (%) [95 % CI]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Pomer rizík [95 % CI] ^g	0,53 [0,35; 0,81]	

Kompletný súbor analýzy zahŕňa všetkých randomizovaných alebo priradených pacientov, ktorí sú po indukčnej a intenzifikačnej chemoterapii centrálné hodnotení ako MRD negatívni alebo MRD pozitívni. CI = interval spoľahlivosti. Prežívanie bez relapsu (RFS) sa počíta od času randomizácie alebo registrácie až po relaps alebo smrť z akejkoľvek príčiny. Celkové prežívanie (OS) sa počíta od času randomizácie alebo registrácie až po smrť z akejkoľvek príčiny.

Pozitívne MRD je definované ako hodnota $MRD \geq 1 \times 10^{-4}$ a negatívne MRD je definované ako hodnota $MRD < 1 \times 10^{-4}$.

^a Roky sa počítajú ako dni od dátumu randomizácie po dátum udalosti/cenzúry, delené 365,25.

^b Čas do cenzúry meria čas sledovania vypočítaný obrátením indikátora stavu pre cenzurované a udalosti.

^c Odhady pomeru rizika sa získavajú zo stratifikovaného Coxovho regresného modelu. Pomer rizika $< 1,0$ naznačuje nižšiu priemernú úmrtnosť a dlhšie prežívanie u pacientov v skupine s BLINCYTOM v porovnaní s pacientmi v skupine so SOC.

^d Odhady pomeru rizika sa získavajú zo stratifikovaného Coxovho regresného modelu. Pomer rizika < 1,0 naznačuje nižší priemerný výskyt udalostí a dlhšie prežívanie bez relapsu u pacientov v skupine s BLINCYTOM v porovnaní s pacientmi v skupine so SOC.

^e Roky sa počítajú ako dni od dátumu randomizácie alebo registrácie po dátum udalosti/cenzúry, delené 365,25.

^f Odhady pomeru rizika sa získavajú zo stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík. Pomer rizika < 1,0 naznačuje nižšiu priemernú úmrtnosť a dlhšie prežívanie u pacientov v skupine s BLINCYTOM v porovnaní s pacientmi v skupine so SOC.

^g Odhady pomeru rizika sa získavajú zo stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík. Pomer rizika < 1,0 naznačuje nižší priemerný výskyt udalostí a dlhšie prežívanie bez relapsu u pacientov v skupine s BLINCYTOM v porovnaní s pacientmi v skupine so SOC.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA boli stanovené u pediatrických pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia v dvoch otvorených štúdiách: štúdia fázy I/II s jednou skupinou (MT103-205) a randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III (20120215).

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA v porovnaní so štandardnou (*Standard Of Care*, SOC) konsolidačnou chemoterapeutickou liečbou sa hodnotili v randomizovanej kontrolovanej otvorenej multicentrickej štúdii (20120215). Vhodní pacienti s relabujúcou ALL z prekursorov B-buniek s negatívnym chromozómom Philadelphia s vysokým rizikom v prvom relapse boli vo veku 28 dní až 18 rokov a mali < 25 % blastov v kostnej dreni. Vysokorizikovní pacienti boli definovaní podľa kritérií IntReALL. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s klinicky relevantnou patológiou CNS, ktorá vyžaduje liečbu (napr. nestabilná epilepsia) alebo s dôkazom aktuálneho postihnutia CNS na základe ALL. Pacienti boli zaradení a randomizovaní po indukčnej liečbe a 2 blokoch konsolidačnej chemoterapie.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie BLINCYTA alebo tretieho bloku konsolidačnej chemoterapie v rámci SOC (konsolidácia vysokého rizika 3, HC3). Pacienti v skupine s BLINCYTOM dostávali jeden cyklus BLINCYTA vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie v dávke 15 µg/m²/deň v priebehu 4 týždňov (maximálna denná dávka neprekročila 28 µg/deň). V prípade nežiaducich reakcií bola možná úprava dávky. Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku (< 1 rok, 1 až 9 rokov a > 9 rokov), stavu kostnej drene určeného na konci druhého bloku konsolidačnej chemoterapie a stavu MRD určeného na konci indukčnej liečby (blasty < 5 % pri úrovni MRD < 10⁻³, blasty < 5 % pri úrovni MRD ≥ 10⁻³ a blasty ≥ 5 % a < 25 %). Demografické a základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi oboma skupinami (pozri tabuľku 15). Žiadny pacient nemal predchádzajúcu HSCT.

Tabuľka 15. Demografické a základné charakteristiky v štúdii 20120215

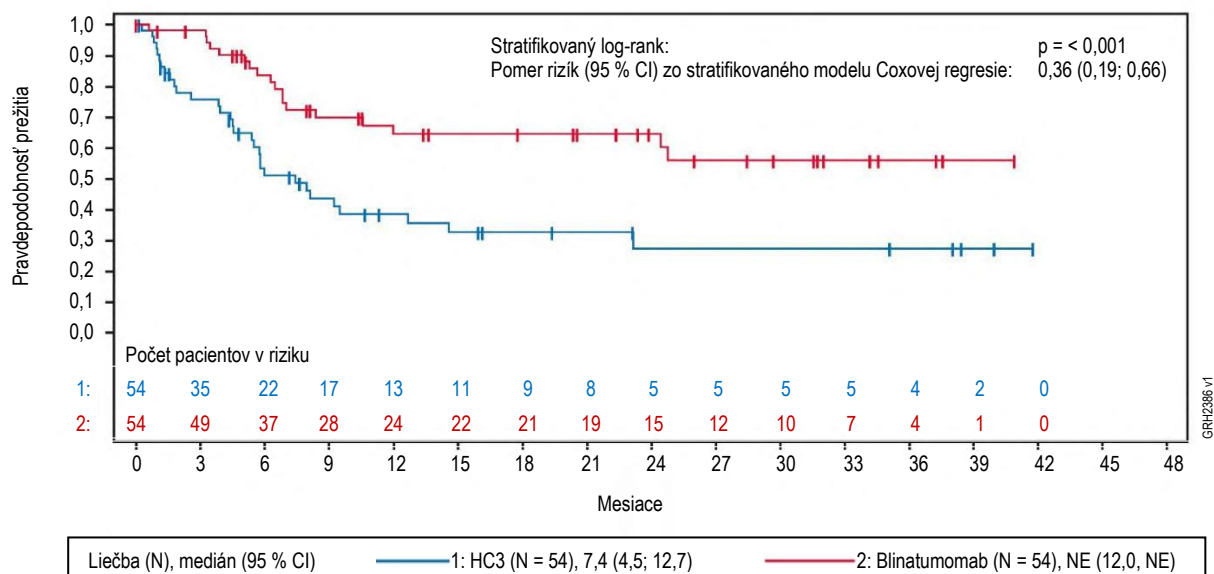
Charakteristiky	BLINCYTO (N = 54)	SOC chemoterapia (N = 54)
Vek, n (%)		
< 1 rok	0 (0,0)	0 (0,0)
1 až 9 rokov	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 až 18 rokov	15 (27,8)	16 (29,6)
Muži, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasa, n (%)		
Americkí Indiáni alebo pôvodní obyvatelia Aljašky	0 (0,0)	0 (0,0)
Aziati	1 (1,9)	3 (5,6)
Černosi (alebo Afroameričania)	0 (0,0)	3 (5,6)
Pôvodní obyvatelia Havaja alebo iných tichomorských ostrovov	0 (0,0)	0 (0,0)
Iné	3 (5,6)	5 (9,3)
Belosi	50 (92,6)	43 (79,6)

Charakteristiky	BLINCYTO (N = 54)	SOC chemoterapia (N = 54)
Výskyt a typ akejkoľvek genetickej abnormality, n (%)		
Nie	34 (63,0)	29 (53,7)
Áno	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidia	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidia	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/preskupenie 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;q32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Iné	9 (16,7)	10 (18,5)
Extramedulárne postihnutie pri relapse, n (%)		
Nie	44 (81,5)	40 (74,1)
Áno	10 (18,5)	14 (25,9)
Cytomorfológia, n (%)		
Blasty < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasty ≥ 5 % a < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasty ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Nehodnotiteľné	0 (0,0)	1 (1,9)
PCR hodnota MRD, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Čas od prvej diagnózy po relaps (v mesiacoch), n (%)		
< 18 mesiacov	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mesiacov a ≤ 30 mesiacov	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mesiacov	3 (5,6)	4 (7,4)

N = počet pacientov v súbore analýzy; n = počet pacientov s pozorovanými údajmi; MRD = minimálne reziduálne ochorenie; PCR = polymerázová reťazová reakcia.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez udalosti (*Event-Free Survival*, EFS). Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie EFS u pacientov liečených BLINCYTOM v porovnaní s konsolidačnou chemoterapiou v rámci SOC. Účinky liečby v prípade podskupín (napr. vek, nádorové zaťaženie/stav MRD, čas od prvej diagnózy po relaps) boli vo všeobecnosti konzistentné s výsledkami u celkovej populácie. Pozri obrázok 5 a tabuľku 16 pre výsledky účinnosti primárnej analýzy vyplývajúce zo štúdie 20120215.

Obrázok 5. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez udalosti



CI = interval spoľahlivosti, HC3 = konsolidácia vysokého rizika 3, N = počet pacientov v súbore analýzy, NE = nehodnotiteľné.

Tabuľka 16. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	SOC chemoterapia (N = 54)
Prežívanie bez udalosti ^s		
Udalosti (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Medián, mesiace [95 % CI]	NE ^b [12,0, NE ^b]	7,4 (4,5; 12,7)
Pomer rizík [95 % CI] ^c	0,36 (0,19; 0,66)	
p-hodnota ^d	< 0,001	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-mesačný odhad (%) [95 % CI]	81,1 (65,5; 90,2)	55,8 (36,9; 71,0)
Pomer rizík [95 % CI] ^{c,d}	0,43 (0,18; 1,01)	
p-hodnota ^{e,f}	0,047	
MRD odpoveď ^g		
Počet MRD odpovedí, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-hodnota ^{f,i}	< 0,001	

Poznámka: Výsledky účinnosti vyplývajúce z primárnej analýzy (zber údajov ukončený 17. júla 2019).

^a Čas EFS bol vypočítaný od času randomizácie do dátumu relapsu alebo do nádorového zaťaženia $\geq 5\%$ a $< 25\%$ blastov po dosiahnutí úplnej remisie (CR), v prípade zlyhania dosiahnutia CR na konci liečby, sekundárnej malignity alebo smrti z akýchkoľvek príčin, podľa toho, čo nastalo skôr.

^b NE = nehodnotiteľné.

^c Na základe stratifikovaného Coxovho modelu.

^d Aktualizovaný pomer rizík pre OS (zber údajov ukončený 14. septembra 2020) bol 0,33 (95 % CI: 0,15 až 0,72).

^e p-hodnota bola odvodená s použitím stratifikovaného log-rank testu.

^f Koncový ukazovateľ nebol formálne testovaný. p-hodnota nebola upravená z dôvodu multiplicity.

^g Odpoveď MRD (minimálne reziduálne ochorenie) bola definovaná ako MRD na základe PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: počet pacientov, ktorí dosiahli MRD odpoveď potom, čo mali MRD na začiatku liečby $\geq 10^{-4}$ alebo $< 10^{-4}$; n2: počet hodnotených pacientov.

ⁱ p-hodnota bola odvodená pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.

Celkový medián času následného sledovania bol v prípade EFS 51,9 mesiaca (95 % CI: 47,2; 62,1). U pacientov, ktorí dostávali konsolidačnú chemoterapiu v rámci SOC (HC3), 5-ročný Kaplanov-Meierov odhad EFS s pomerom rizika (95 % CI) 0,35 (0,20; 0,61) predstavoval 27,6 % (95 % CI: 16,2; 40,3) v porovnaní s 57,8 % (95 % CI: 42,5; 70,4) u pacientov, ktorí dostávali BLINCYTO.

Medián času následného sledovania bol v prípade OS 55,2 mesiaca pre celkovú populáciu a medzi liečebnými skupinami bol podobný. 5-ročný Kaplanov-Meierov odhad OS s pomerom rizika (95 % CI) 0,33 (0,16; 0,66) predstavoval 41,4 % (95 % CI: 26,3 až 55,9) v skupine s chemoterapiou (HC3) a 78,4 % (95 % CI: 64,2 až 87,4) v skupine s BLINCYTOM. Medián času do transplantácie bol 1,7 mesiaca (rozsah: 1 až 4 mesiace) v skupine s HC3 a 1,9 mesiaca (rozsah: 1 až 3 mesiace) v skupine s BLINCYTOM.

Numericky vyšší výskyt alloHSCT po začatí liečby bol hlásený v skupine s BLINCYTOM v porovnaní so skupinou s HC3; 82,5 % účastníkov (47 z 57) v skupine s HC3 a 94,4 % účastníkov (51 z 54) v skupine s BLINCYTOM. V skupine s HC3 podstúpilo transplantáciu v úplnej remisii 39 z 57 účastníkov (68,4 %), zatiaľ čo v skupine s BLINCYTOM podstúpilo transplantáciu v úplnej remisii 51 z 54 účastníkov (94,4 %).

Miera úmrtnosti 100 dní po transplantácii dosiahla úroveň 3,9 % (95 % CI: 1,0 až 14,8) v skupine s BLINCYTOM a úroveň 5,1 % (95 % CI: 1,3 až 19,0) v skupine s chemoterapiou (HC3). Medián času do úmrtia podľa Kaplan-Meiera bol 1 558,0 dňa v skupine s HC3 (95 % CI: 431,0 dňa až NE) a v skupine s blinatumomabom nebol dosiahnutý (95 % CI: NE; NE).

Bezpečnosť a účinnosť BLINCYTA sa hodnotili aj v otvorenej multicentrickej štúdii s jednou skupinou u 93 pediatrických pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek (druhý alebo neskorší relaps kostnej drene, v akomkoľvek dreňovom relapse po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) alebo refraktérnej na iné liečby a tiež s > 25 % blastov v kostnej dreni) (MT103-205). Išlo o štúdiu pozostávajúcu z dvoch častí, časti na zistenie dávky na určenie vhodnej dávkovacej schémy, po ktorej nasledovala časť účinnosti s jednou skupinou s použitím tejto schémy.

Liek BLINCYTO sa podával vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie. V časti štúdie zameranej na zistenie dávky sa hodnotili dávky až do výšky 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$. Odporúčaná dávka pre časti farmakokinetického (FK) rozšírenia a účinnosti štúdie bola určená na 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ v 1. – 7. deň a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ v 8. – 28. deň 1. cyklu, a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ v 1. – 28. deň ďalších cyklov. V prípade nežiaducich reakcií bola možná úprava dávky. Pacienti, ktorí na BLINCYTO odpovedali, ale neskôr sa u nich vyskytol relaps, mali možnosť opakovanej liečby BLINCYTOM.

Liečená populácia (v častiach na zistenie dávky, FK rozšírenia a účinnosti) zahŕňala 70 pacientov, ktorí dostali aspoň 1 infúziu BLINCYTA v odporúčanej dávke; priemerný počet liečebných cyklov bol 1,5. Medzi liečenými pacientmi bol medián veku 8 rokov (rozpätie: 7 mesiacov až 17 rokov), 40 zo 70 (57,1 %) podstúpilo alogénnu HSCT pred liečbou BLINCYTOM a 39 zo 70 (55,7 %) malo refraktérne ochorenie. Väčšina pacientov mala vysoké nádorové zaťaženie (≥ 50 % leukemických blastov v kostnej dreni) na začiatku liečby s mediánom 75,5 % blastov v kostnej dreni.

Dvadsať zo 70 (28,6 %) pacientov dosiahlo CR/CRh* v priebehu prvých 2 liečebných cyklov, pričom 17 z 20 (85 %) sa vyskytlo v priebehu 1. cyklu liečby. Štyria pacienti dosiahli kostnú dreň typu M1, nesplnili však kritériá obnovy počtu krviniek v periférnej krvi pre CR alebo CRh*. Jedenásť z 20 pacientov (55 %), ktorí dosiahli CR/CRh*, absolvovali alogénnu HSCT. CR/CRh* pre pacientov mladších ako 2 roky bola 40,0 % (4/10), pre pacientov vo veku 2 až 6 rokov bola 30,0 % (6/20) a pre pacientov vo veku 7 až 17 rokov bola 25,0 % (10/40). Tria pacienti mladší ako 1 rok boli refraktérni na predchádzajúcu liečbu a bez predchádzajúcej alloHSCT absolvovali jeden cyklus liečby BLINCYTOM v dávke 5 - 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$. Žiaden z 3 pacientov mladších ako 1 rok nedosiahol CR/CRh*, 1 pacient mal progresívne ochorenie (OS 2,3 mesiaca) a 2 na liečbu neodpovedali (OS 1,1 mesiaca a 8,7 mesiaca, v danom poradí). Typ nežiaducich reakcií pozorovaný u dojčiat bol

podobný typom pozorovaným v celkovej pediatrickej populácii. Výsledky účinnosti nájdete v tabuľke 17.

Tabuľka 17. Výsledky účinnosti u pacientov vo veku < 18 rokov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95 % CI]	20 (28,6 %) [18,4 % – 40,6 %]
CR, n (%) [95 % CI]	11 (15,7 %) [8,1 % – 26,4 %]
CRh [*] , n (%) [95 % CI]	9 (12,9 %) [6,1 % – 23,0 %]
Úplná odpoveď MRD pre CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	11/20 (55,0 %) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	6/11 (54,5 %) [23,4 – 83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	5/9 (55,6 %) [21,2 – 86,3]
Medián prežívania bez relapsu ^e (RFS) ^e pre CR/CRh [*] [95 % CI]	6,8 mesiaca [2,2 až 12,0 mesiacov]
Medián celkového prežívania [95 % CI]	7,5 mesiaca [4,0 až 11,8 mesiaca]
Mortalita 100 dní po alloHSCT ^f	
n/N (%), [95 % CI]	1/6 (16,7 %) [2,5 % – 72,7 %]

^a CR bola definovaná ako dreň M1 (≤ 5 % blastov v kostnej dreni), žiadny dôkaz o cirkulujúcich blastoch ani extramedulárnom postihnutí, úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 100\,000$ /mikroliter a absolútny počet neutrofilov [ANC] $> 1\,000$ /mikroliter), a žiadny relaps do 28 dní.

^b CRh^{*} bola definovaná ako dreň M1 (≤ 5 % blastov v kostnej dreni), žiadny dôkaz o cirkulujúcich blastoch ani extramedulárnom ochorení, čiastočná obnova počtu krviniek v periférnej krvi (trombocyty $> 50\,000$ /mikroliter a ANC > 500 /mikroliter) a žiadny relaps do 28 dní.

^c Úplná odpoveď MRD: Bez detegovateľného signálu leukemickým bunkám na základe PCR alebo prietokovej cytometrie.

^d n1: počet pacientov, ktorí dosiahli odpoveď MRD a príslušný stav remisie; n2: počet pacientov, ktorí dosiahli príslušný stav remisie. Jeden CR/CRh^{*}respondér s chýbajúcimi údajmi o MRD sa považoval za pacienta, ktorý neodpovedal na MRD.

^e Relaps bol definovaný ako hematologický relaps (blasty v kostnej dreni väčšie ako 25 % po CR) alebo extramedulárny relaps.

^f Zahŕnuli boli iba pacienti s HSCT v remisii CR/CRh^{*} (bez použitia antileukemických látok pred HSCT).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zdá sa, že farmakokinetika blinatumomabu je u dospelých pacientov lineárna v rozpätí dávok od 5 do 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ (približne ekvivalentná s dávkou 9 – 162 $\mu\text{g}/\text{deň}$). Po kontinuálnej intravenózne infúzii sa rovnovážna koncentrácia v sére (Css) dosiahla v priebehu jedného dňa a postupom času ostala stabilná. Nárast priemerných hodnôt Css bol približne úmerný dávke v skúmanom rozsahu. V klinických dávkach 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$ a 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$ na liečbu relabujúcej alebo refraktérnej ALL bola priemerná (SD) Css 228 (356) pg/ml a 616 (537) pg/ml, v príslušnom poradí. Farmakokinetika blinatumomabu u pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD bola podobná ako u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL. Farmakokinetika blinatumomabu v konsolidačnej fáze u dospelých pacientov s ALL z prekursorov B-buniek, vrátane pacientov s novodiagnostikovanou ALL a pacientov s prvým relapsom ALL, bola podobná ako u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL.

Distribúcia

Odhadovaný priemerný (SD) distribučný objem na základe terminálnej fázy (V_z) pri kontinuálnej intravenózne infúzii blinatumomabu bol 5,27 (4,37) l.

Biotransformácia

Metabolická cesta blinatumomabu nebola charakterizovaná. Tak ako pri iných proteínových terapeutikách, aj pri blinatumomabe sa predpokladá, že sa katabolickými cestami bude degradovať na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Odhadovaný priemerný (SD) systémový klírens pri kontinuálnej intravenózne infúzii u pacientov dostávajúcich blinatumomab v klinických štúdiách bol 3,10 (2,94) l/hodina. Priemerný (SD) polčas bol 2,20 (1,34) hodiny. Zanedbateľné množstvá blinatumomabu sa vylučovali močom pri skúšaných klinických dávkach.

Špecifické populácie

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike blinatumomabu na základe veku, pohlavia, rasy, etnickej príslušnosti, stavu chromozómu Philadelphia alebo len mierne (celkový bilirubín $\leq$ horná hranica normy [ULN] a AST $>$ ULN alebo celkový bilirubín $>$ 1 až $1,5 \times$ ULN a akákoľvek AST) alebo stredne závažná porucha funkcie pečene (celkový bilirubín $>$ 1,5 až $3 \times$ ULN a akákoľvek AST). Farmakokinetiku blinatumomabu ovplyvňuje plocha povrchu tela ($0,4$ až $2,9 \text{ m}^2$), čo podporuje dávkovanie založené na BSA u pacientov s hmotnosťou $< 45 \text{ kg}$.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické štúdie s blinatumomabom.

Farmakokinetické analýzy preukázali približne 2-násobný rozdiel v priemerných hodnotách klírensu blinatumomabu medzi pacientmi so stredne závažnou renálnou dysfunkciou a normálnou funkciou obličiek. Keďže sa však zaznamenala vysoká variabilita medzi pacientmi (CV % až 98,4 %) a hodnoty klírensu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa v podstate pohybovali v rámci rozpätia pozorovaného u pacientov s normálnou funkciou obličiek, neočakáva sa klinicky významný vplyv funkcie obličiek na klinické výsledky. Účinok závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku blinatumomabu sa neskúmal.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické štúdie užívania blinatumomabu. Vplyv poruchy funkcie pečene na klírens blinatumomabu bol hodnotený populačnou farmakokinetickou analýzou u pacientov s miernou a stredne závažnou dysfunkciou pečene v porovnaní s normálnou funkciou pečene pomocou kritérií definovaných pracovnou skupinou pre dysfunkciu orgánov Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*). Medzi pacientmi s miernou a stredne závažnou dysfunkciou pečene a pacientmi s normálnou funkciou sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense blinatumomabu. Účinok závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku blinatumomabu sa neskúmal.

Pediatrická populácia

Zdá sa, že farmakokinetika blinatumomabu je u pediatrických pacientov lineárna v rozpätí dávok od 5 do $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$. V odporúčaných dávkach 5 a $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ pri liečbe relabujúcej alebo refraktérnej ALL z prekursorov B-buniek boli hodnoty priemernej (SD) rovnovážnej koncentrácie (C_{ss}) 162 (179) a 533 (392) pg/ml, v danom poradí. Odhadovaný priemerný (SD) distribučný objem (V_z), klírens (CL) a terminálny polčas ($t_{1/2,z}$) boli 4,14 (3,32) l/ m^2 , 1,65 (1,62) l/hod/ m^2 a 2,14 (1,44) hodín, v danom poradí.

Farmakokinetika blinatumomabu v konsolidačnej fáze u pediatrických pacientov s ALL z prekursorov B-buniek, vrátane pacientov s prvým relapsom ALL z prekursorov B-buniek, bola podobná ako u pediatrických pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov B-buniek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity s opakovanými dávkami vykonané s blinatumomabom a myšou náhradou odhalili očakávané farmakologické účinky (vrátane uvoľnenia cytokínov, zníženia počtu leukocytov, deplécie B-lymfocytov, zníženia počtu T-lymfocytov, zníženej celularity v lymfoidných tkanivách). Tieto zmeny boli po ukončení liečby reverzibilné.

S blinatumomabom sa neuskutočnili štúdie reprodukčnej toxicity. Vo vývojovej štúdií embryonálnej/fetálnej toxicity vykonanej na myšiach, myšia náhrada prenikla cez placentu v obmedzenom rozsahu (pomer koncentrácie v sére plodu a matky < 1 %) a nevyvolala embryonálnu/fetálnu toxicitu ani teratogenitu. Pri gravidných myšiach sa pozorovali predpokladané deplécie B-lymfocytov a T-lymfocytov, ale pri plodoch sa hematologické účinky nehodnotili. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na hodnotenie účinkov súvisiacich s liečbou na fertilitu. V štúdiách toxicity s myšou náhradou sa účinky na samčie alebo samičie reprodukčné orgány nepozorovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
dihydrát trehalózy
lyzínium-chlorid
polysorbát 80 (E433)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

Roztok (stabilizátor)

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
lyzínium-chlorid
polysorbát 80 (E433)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

5 rokov

Rekonštituovaný roztok

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po rekonštituovaní po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri teplote 27 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok nariediť okamžite, pokiaľ metóda rekonštituovania nevytlúči riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nenariedi okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Nariedený roztok (pripravený infúzny vak)

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po nariedení po dobu 10 dní pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 96 hodín pri teplote 27 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa majú pripravené infúzne vaky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa nariedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii a nariedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie BLINCYTA obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom na koncentrát na infúzny roztok a 1 injekčnú liekovku s roztokom (stabilizátorom):

- 38,5 mikrogramov prášku blinatumomab v injekčnej liekovke (zo skla typu I) so zátkou (z elastomérovej gumy), tesnením (z hliníka) a odklápacím viečkom a
- 10 ml roztoku v injekčnej liekovke (zo skla typu I) so zátkou (z elastomérovej gumy), tesnením (z hliníka) a odklápacím viečkom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Aseptická príprava

Pri príprave infúzie sa musí zabezpečiť aseptické zaobchádzanie. Príprava BLINCYTA sa má vykonávať:

- za aseptických podmienok školeným personálom v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým pokiaľ ide o aseptickú prípravu parenterálnych produktov.
- v boxe alebo biologicky bezpečnej miestnosti s laminárnym prúdením vzduchu s použitím štandardných opatrení na bezpečné zaobchádzanie s intravenóznymi látkami.

Na minimalizovanie chýb v liečbe (vrátane poddávkovania a predávkovania) je veľmi dôležité, aby sa dôsledne dodržiavali pokyny na prípravu a podávanie uvedené v tejto časti.

Iné pokyny

- BLINCYTO je kompatibilné s infúznymi vakmi/kazetami pumpy z polyolefínu, PVC bez obsahu dietylhexylftalátu (non-DEHP) alebo z etylvinylacetátu (EVA).
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má po skončení infúzie zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava infúzneho roztoku

Potrebné sú aj nasledujúce pomôcky, **nie** sú však súčasťou balenia:

- Sterilné jednorazové injekčné striekačky
- Ihla (ihly) s hrúbkou 21 – 23 G (odporúčané)
- Voda na injekcie

- Infúzny vak s 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
 - Na minimalizovanie počtu aseptických transferov použite 250 ml naplnený infúzny vak. **Vypočítanie dávky BLINCYTA vychádza zo zvyčajného celkového objemu 265 až 275 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).**
 - Používajte iba infúzne vaky/kazety pumpy z polyolefínu, PVC bez obsahu dietylhexylftalátu (non-DEHP) alebo z etylvinylacetátu (EVA).
- Intravenózne hadičky vyrobené z polyolefínu, PVC bez DEHP alebo EVA so sterilným, nepyrogénnym in-line filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra.
 - Zabezpečte, aby boli hadičky kompatibilné s infúznou pumpou.

BLINCYTO rekonštituuje vodou na injekcie. Injekčné liekovky s BLINCYTOM nerekonštituuje roztokom (stabilizátorom).

Na naplnenie intravenózne hadičky používajte len roztok vo vaku obsahujúci FINÁLNY pripravený infúzny roztok BLINCYTO. Nenaplníte injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Rekonštitúcia BLINCYTA

1. Určite počet injekčných liekoviek BLINCYTA potrebných pre dávku a trvanie infúzie.
2. Každú injekčnú liekovku s práškom na koncentrát BLINCYTO rekonštituuje tak, že do injekčnej striekačky natiahnete 3 ml vody na injekcie. Vodu smerujte na steny injekčnej liekovky BLINCYTA, nie priamo na lyofilizovaný prášok.
 - **Prášok na koncentrát BLINCYTO nerekonštituuje roztokom (stabilizátorom).**
 - Pridaním vody na injekcie k prášku na koncentrát dostanete celkový objem 3,08 ml pri konečnej koncentrácii BLINCYTA 12,5 µg/ml.
3. Obsahom jemne krúžte, aby ste predišli nadmernému speneniu.
 - **Netraste.**
4. Rekonštituovaný roztok počas rekonštitúcie a pred podaním infúzie vizuálne skontrolujte na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Výsledný roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až žltkastý.
 - **Nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal.**

Príprava infúzneho vaku BLINCYTO

Skontrolujte predpísanú dávku a trvanie infúzie pre každý infúzny vak BLINCYTO. Na minimalizovanie chýb **použite špecifické objemy uvedené v tabuľkách 18 a 19 na prípravu infúzneho vaku BLINCYTO.**

- Tabuľka 18 pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg
 - Tabuľka 19 pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg
1. Použite infúzny vak naplnený 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý zvyčajne obsahuje celkový objem 265 až 275 ml.
 2. Infúzny vak potiahnete tak, že injekčnou striekačkou asepticky prenesiete 5,5 ml roztoku (stabilizátora) do infúzneho vaku. Obsah vaku jemne premiešajte, aby ste predišli speneniu. Zvyšný roztok (stabilizátor) zlikvidujte.
 3. S použitím injekčnej striekačky asepticky preneste požadovaný objem rekonštituovaného roztoku BLINCYTO do infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a roztok (stabilizátor). Obsah vaku jemne premiešajte, aby ste predišli speneniu.
 - Špecifický objem rekonštituovaného BLINCYTA pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg je uvedený v tabuľke 18.
 - Špecifický objem rekonštituovaného BLINCYTA pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg (dávka podľa BSA) je uvedený v tabuľke 19.
 - Injekčné liekovky obsahujúce akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný roztok BLINCYTA zlikvidujte.

4. Za aseptických podmienok pripojte intravenóznú hadičku k infúznemu vaku so sterilným 0,2 mikrónovým in-line filtrom. Zabezpečte, aby boli intravenózne hadičky kompatibilné s infúznou pumpou.
5. Z infúzneho vaku odstráňte vzduch. Obzvlášť dôležité je to pri používaní ambulantnej infúznej pumpy.
6. **Intravenóznou infúznou súpravu naplňte iba roztokom vo vaku obsahujúcom FINÁLNY pripravený infúzny roztok BLINCYTO.**
7. Ak sa pripravený infúzny roztok nepoužije okamžite, uchovávajte ho v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Tabuľka 18. Pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatkový objem)			250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)			5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
			Objem	Injekčné liekovky
24 hodín	9 µg/deň	10 ml/hodina	0,83 ml	1
	28 µg/deň	10 ml/hodina	2,6 ml	1
48 hodín	9 µg/deň	5 ml/hodina	1,7 ml	1
	28 µg/deň	5 ml/hodina	5,2 ml	2
72 hodín	9 µg/deň	3,3 ml/hodina	2,5 ml	1
	28 µg/deň	3,3 ml/hodina	8 ml	3
96 hodín	9 µg/deň	2,5 ml/hodina	3,3 ml	2
	28 µg/deň	2,5 ml/hodina	10,7 ml	4

Tabuľka 19. Pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
24 hodín	5 µg/m ² /deň	10 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	10 ml/hodina	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

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
48 hodín	5 µg/m ² /deň	5 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	5 ml/hodina	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

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
72 hodín	5 µg/m ² /deň	3,3 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	3,3 ml/hodina	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

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
96 hodín	5 µg/m ² /deň	2,5 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	2,5 ml/hodina	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

BSA = plocha povrchu tela

*Bezpečnosť podávania BLINCYTA pri BSA menšej ako 0,4 m² nebola stanovená.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1047/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A
VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením BLINCYTA na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) musí s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a forme edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je informovať o dôležitých rizikách spojených s BLINCYTOM, obzvlášť o chybách v liečbe a neurologických udalostiach.

MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde je liek BLINCYTO uvedený na trh, všetci poskytovatelia zdravotnej starostlivosti (healthcare professionals, HCP) a pacienti/opatrovatelia, u ktorých je predpoklad, že budú BLINCYTO predpisovať, vydávať a používať, dostali nasledujúce edukačné balíčky:

- Edukačný materiál pre lekárov
- Edukačný materiál pre lekárnikov
- Edukačný materiál pre zdravotné sestry
- Edukačný materiál pre pacientov/opatrovateľov
- Karta pacienta

Edukačný materiál pre lekárov má obsahovať:

1. Odkaz na **súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)**
2. **Príručka pre lekárov** bude obsahovať tieto kľúčové prvky:
 - Poznámky o význame hlásenia nežiaducich účinkov liekov.
 - Dôležité informácie o liečbe BLINCYTOM, spôsobe podávania a dávkovania, trvaní hospitalizácie, prerušení a/alebo trvalom ukončení liečby.
 - Upozornenie na potrebu poskytovať edukačné materiály lekárnikom, zdravotným sestram a pacientom/opatrovateľom.
 - Upozornenie na potrebu poradiť pacientovi a poskytnúť pacientom/opatrovateľom edukačné materiály.

Chyby v liečbe (medication errors, ME)

- Dôležité informácie o chybách v liečbe pozorovaných v súvislosti s BLINCYTOM.

Neurologické udalosti

- Dôležité informácie o neurologických udalostiach pozorovaných v súvislosti s BLINCYTOM a o manažmente neurotoxicity.
- Odporúčanie sledovať pacientov z hľadiska prejavov a príznakov neurotoxicity.

Rady pre pacienta

- Základné informácie, ktoré je potrebné poskytnúť pacientovi počas konzultácie, obzvlášť odporúčanie pre pacientov:
 - Neviesť vozidlo počas liečby BLINCYTOM.
 - Ako znížiť riziko ME pri používaní infúznej pumpy.
 - Kontaktovať ošetrojúceho lekára/zdravotnú sestru v prípade výskytu neurologických príznakov alebo problémov s infúznou pumpou.

Edukačný materiál pre lekárnikov má obsahovať:

1. Odkaz na **súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)**
2. **Príručku pre lekárnikov**, obsahujúcu tieto kľúčové prvky:
 - Poznámky o význame hlásenia nežiaducich účinkov liekov.
 - Dôležité informácie o chybách v liečbe pozorovaných v súvislosti s BLINCYTOM a dávkovanie BLINCYTA.
 - Dôležité informácie o postupoch na rekonštitúciu a prípravu infúzneho roztoku BLINCYTO na intravenózne podanie v aseptických podmienkach a s použitím aseptických techník.

Edukačný materiál pre zdravotné sestry má obsahovať:

1. Odkaz na **súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)**
2. **Príručku pre zdravotné sestry** vrátane týchto kľúčových prvkov:
 - Poznámky o význame hlásenia nežiaducich účinkov liekov.
 - Opis postupov na podávanie špecifických pre BLINCYTO.
 - Dôležité informácie o neurologických udalostiach, postupoch na sledovanie pacienta a manažmente včasných prejavov a príznakov neurologických udalostí.
 - Dôležité informácie o chybách v liečbe pozorovaných v súvislosti s BLINCYTOM.
 - Základné informácie, ktoré je potrebné poskytnúť pacientovi počas konzultácie, obzvlášť odporúčanie pre pacientov:
 - Neviesť vozidlo počas liečby BLINCYTOM.
 - Ako znížiť riziko ME pri používaní infúznej pumpy.
 - Kontaktovať ošetrojúceho lekára/zdravotnú sestru v prípade výskytu neurologických príznakov alebo problémov s infúznou pumpou.

Edukačný materiál pre pacientov (vrátane opatrovateľov) má obsahovať:

1. **Informačnú príručku pre pacienta** vrátane nasledujúcich kľúčových prvkov:
 - Poznámky o význame hlásenia nežiaducich účinkov liekov.
 - Opis postupov na podávanie BLINCYTA a ako znížiť riziko ME pri používaní infúznej pumpy.
 - Opis hlavných prejavov a/alebo príznakov neurologických udalostí a význam okamžitého informovania ošetrojúceho lekára alebo zdravotnej sestry o výskyte príznakov.
 - Odporúčanie pre pacientov, aby počas liečby BLINCYTOM neviedli vozidlo.
2. Odkaz na **písomnú informáciu pre používateľa**

Karta pacienta má obsahovať:

- Upozornenie pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti ošetrojúcich pacienta vrátane naliehavých situácií, že pacient používa BLINCYTO.
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho BLINCYTO.
- Dátum začatia liečby BLINCYTOM.
- Informácie, kedy kontaktovať lekára alebo zdravotnú sestru.
- Poznámky o význame hlásenia nežiaducich účinkov liekov.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Opis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Štúdia 20150136: observačná štúdia zameraná na bezpečnosť, účinnosť a využitie blinatumomabu a liečebné postupy*.	1. štvrťrok 2025

* Protokol štúdie treba vypracovať a predložiť na posúdenie Výboru pre posudzovanie rizík liekov PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) do 2 mesiacov po rozhodnutí Komisie EÚ.

Opis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Štúdia 20180130: observačná štúdia s cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť BLINCYTA vrátane vývojových aspektov, HSCT a sekundárnej malignity u pediatrických pacientov s ALL z prekursorov B-buniek, ktorí boli liečení buď blinatumomabom, alebo chemoterapiou, po ktorej nasledovala transplantácia*.	4. štvrťrok 2038

* Protokol štúdie treba vypracovať a predložiť na posúdenie Výboru pre posudzovanie rizík liekov PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) do 3 mesiacov po rozhodnutí Komisie EÚ.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

BLINCYTO 38,5 mikrogramov prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku blinatumomab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 38,5 mikrogramov blinatumomabu.
Každá injekčná liekovka po rekonštitúcii s vodou na injekcie obsahuje 12,5 mikrogramu/ml blinatumomabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: monohydrát kyseliny citrónovej (E330), dihydrát trehalózy, lyzínium-chlorid, polysorbát 80 (E433) a hydroxid sodný.
Roztok (stabilizátor): monohydrát kyseliny citrónovej (E330), lyzínium-chlorid, polysorbát 80 (E433), hydroxid sodný a voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku.
1 injekčná liekovka s práškom.
1 injekčná liekovka s roztokom (stabilizátorom). Pridajte iba do vaku s chloridom sodným.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Rekonštituovaným roztokom netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v chlade.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1047/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

BLINCYTO 38,5 µg prášok na koncentrát
blinatumomab
i.v. použitie po rekonštitúcii a nariedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZTOKOM (STABILIZÁTOROM)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Roztok (stabilizátor).
BLINCYTO

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 ml

6. INÉ

Pridajte iba do vaku s chloridom sodným.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BLINCYTO 38,5 mikrogramov prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku blinatumomab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj nasledovné edukačné materiály:
 - Edukačná brožúra pre pacientov a opatrovateľov, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktoré potrebujete vedieť predtým, než sa vám podá BLINCYTO a počas liečby BLINCYTOM.
 - Karta pacienta s kontaktnými údajmi vášho zdravotníckeho tímu a informácie, kedy kontaktovať vášho lekára alebo zdravotnú sestru. Túto kartu pacienta majte pri sebe neustále.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je BLINCYTO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BLINCYTO
3. Ako sa BLINCYTO podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BLINCYTO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BLINCYTO a na čo sa používa

Liečivo v BLINCYTE je blinatumomab. Patrí do skupiny liekov nazývaných antineoplastiká, ktoré sa zameriavajú na nádorové bunky.

BLINCYTO sa používa na liečbu dospelých, detí a mladých dospelých s akútnou lymfoblastovou leukémiou. Akútna lymfoblastová leukémia je nádorové ochorenie krvi, pri ktorom sa určitý druh bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“ nekontrolovane množí. Tento liek účinkuje tak, že vášmu imunitnému systému umožňuje napádať a ničiť tieto nezvyčajné nádorové biele krvinky. BLINCYTO sa používa vtedy, keď dôjde k opätovnému návratu akútnej lymfoblastovej leukémie alebo keď sa nedostavila odpoveď na predchádzajúcu liečbu (označované ako relabujúca/refraktérna akútna lymfoblastová leukémia).

Používa sa aj u dospelých pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou, ktorí majú aj napriek predchádzajúcej liečbe stále malý počet nádorových buniek (označované ako minimálne reziduálne ochorenie).

BLINCYTO sa používa aj počas konsolidačnej liečby. Konsolidačná liečba akútnej lymfoblastickej leukémie je fáza liečby, ktorá nasleduje po počiatočnej fáze liečby. Jej účelom je ďalej likvidovať (eliminovať) akékoľvek zostávajúce leukemické bunky, ktoré sa môžu stále vyskytovať po prvej fáze liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BLINCYTO

Nepoužívajte BLINCYTO

- ak ste alergický na blinatumomab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa vás niektoré z uvedeného týka, **pred používaním BLINCYTA sa poradíte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou**. Možno pre vás BLINCYTO nebude vhodný:

- ak ste niekedy mali neurologické problémy, napríklad trasenie (alebo tremor), nezvyčajné pocity, záchvaty, výpadok pamäti, zmätenosť, dezorientáciu, stratu rovnováhy alebo ťažkosti s hovorením. Ak ešte stále trpíte aktívnymi neurologickými ťažkosťami alebo ochoreniami, oznámte to svojmu lekárovi. Ak sa vám leukémia rozšírila do vášho mozgu a/alebo miechy, pred začatím liečby BLINCYTOM to možno váš lekár bude musieť najprv liečiť. Váš lekár pred rozhodnutím, či budete dostávať BLINCYTO, posúdi váš nervový systém a vykoná vyšetrenia. Možno bude potrebné, aby vám váš lekár venoval počas liečby BLINCYTOM osobitnú starostlivosť.
- ak máte aktívnu infekciu.
- ak ste niekedy mali reakciu na infúziu po používaní BLINCYTA v minulosti. Medzi príznaky môžu patriť sipot, sčervenanie, opuch tváre, ťažkosti s dýchaním, nízky alebo vysoký krvný tlak.
- ak si myslíte, že v blízkej budúcnosti možno budete potrebovať nejaké očkovanie vrátane očkovania potrebného na vycestovanie do iných krajín. Niektoré očkovacie látky sa nesmú podať v priebehu dvoch týždňov pred absolvovaním liečby BLINCYTOM, v rovnakom čase alebo mesiace po liečbe BLINCYTOM. Váš lekár si overí, či máte byť zaočkovaný.

Okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás počas používania BLINCYTA vyskytne niektorá z nasledujúcich reakcií, lebo možno ich bude treba liečiť a vašu dávku upraviť:

- ak sa u vás vyskytnú záchvaty, ťažkosti s hovorením alebo nezreteľná reč, zmätenosť a dezorientácia alebo strata rovnováhy.
- ak sa u vás vyvinie triaška, chvenie alebo pocit tepla; mali by ste si zmerať teplotu, pretože môžete mať horúčku – môže ísť o príznaky infekcie.
- ak sa u vás kedykoľvek počas infúzie vyvinie reakcia, ktorá môže zahŕňať závrat, pocit na omdlenie, nevoľnosť, opuch tváre, ťažkosti s dýchaním, sipot alebo vyrážku.
- ak máte silné a pretrvávajúce bolesti žalúdka s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, pretože to môžu byť príznaky závažného a potenciálne smrteľného ochorenia známeho ako pankreatitída (zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy)).

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú sledovať na prejavy a príznaky týchto reakcií.

Ak počas liečby BLINCYTOM otehotníte, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre**. Váš lekár sa s vami porozpráva o opatreniach potrebných pri očkovaní vášho dieťaťa.

Pred každým cyklom infúzneho podávania BLINCYTA dostanete lieky, ktoré pomôžu znížiť potenciálne život ohrozujúcu komplikáciu známu ako syndróm z rozpadu nádoru, ktorý je vyvolaný chemickými poruchami v krvi v dôsledku rozpadu odumierajúcich nádorových buniek. Možno dostanete aj lieky na zníženie horúčky.

Počas liečby, predovšetkým v niekoľkých prvých dňoch po začatí liečby, sa u vás môže vyskytnúť závažný nízky počet bielych krviniek (neutropénia), závažný nízky počet bielych krviniek s horúčkou (febrilná neutropénia), zvýšená hladina pečeňových enzýmov alebo zvýšená hladina kyseliny

močovej. Váš lekár pravidelne uskutoční krvné vyšetrenia, aby sledoval váš krvný obraz počas liečby BLINCYTOM.

Deti a dospelí

Skúsenosti s BLINCYTOM pri liečbe u detí vo veku menej ako 1 rok sú obmedzené.

Iné lieky a BLINCYTO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu a najmenej 48 hodín po podaní svojej poslednej dávky. Porozprávajte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných antikoncepčných metódach.

Tehotenstvo

Účinky BLINCYTA u tehotných žien nie sú známe, ale BLINCYTO na základe svojho mechanizmu účinku môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. BLINCYTO by ste počas tehotenstva nemali používať, pokiaľ sa váš lekár nedomnieva, že je pre vás tým najlepším liekom.

Ak otehotníte počas liečby BLINCYTOM, informujte o tom svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Váš lekár sa s vami porozpráva o opatreniach potrebných pri očkovaní vášho dieťaťa.

Dojčenie

Počas liečby a najmenej 48 hodín po podaní poslednej dávky lieku nesmiete dojčiť. Nie je známe, či sa BLINCYTO vylučuje do materského mlieka, ale riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas podávania lieku BLINCYTO nevedzte vozidlo, neobsluhujte ťažké stroje ani nevykonávajte nebezpečné činnosti. BLINCYTO môže spôsobiť neurologické problémy, ako sú závrat, záchvaty, zmätenosť, poruchy koordinácie a rovnováhy.

BLINCYTO obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) počas 24-hodinovej infúzie, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa BLINCYTO podáva

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

BLINCYTO vám bude podané cez žilu (intravenózne) nepretržite 4 týždne pomocou infúznej pumpy (toto je 1 liečebný cyklus). Potom budete mať 2-týždňovú prestávku, keď nebudete dostávať infúziu. Váš infúzny katéter k vám bude pripojený celý čas počas každého cyklu vašej liečby. Váš lekár určí,

kedy sa váš infúzny vak s BLINCYTOM vymení, pričom sa môže vymieňať každý deň až každé 4 dni. Rýchlosť infúzie môže byť rýchlejšia alebo pomalšia v závislosti od toho, ako často sa vak vymieňa.

Ako dlho budete dostávať liečbu BLINCYTOM

BLINCYTO sa zvyčajne podáva 2 liečebné cykly, ak máte relabujúcu/refraktérnu akútnu lymfoblastovú leukémiu, alebo 1 liečebný cyklus, ak máte akútnu lymfoblastovú leukémiu s minimálnym reziduálnym ochorením. Ak na túto liečbu budete odpovedať, váš lekár môže rozhodnúť, že vám poskytne až 3 ďalšie cykly liečby.

Ak máte akútnu lymfoblastickú leukémiu a dostávate BLINCYTO ako súčasť konsolidačnej liečby, váš lekár určí počet cyklov BLINCYTA, ktoré sa majú podávať.

Počet liečebných cyklov a dávka, ktorú dostanete, budú závisieť od toho, ako BLINCYTO znášate a ako naň odpovedáte. Váš lekár sa s vami porozpráva, ako dlho bude vaša liečba trvať. V závislosti od toho, ako BLINCYTO znášate, možno vašu liečbu aj prerušiť.

Ako dlho budete musieť zostať v nemocnici

Ak máte relabujúcu/refraktérnu akútnu lymfoblastovú leukémiu, odporúča sa, aby vám bol liek prvých 9 dní liečby a prvé 2 dni druhého cyklu podávaný v nemocnici alebo v zdravotníckom zariadení pod dohľadom lekára alebo zdravotnej sestry so skúsenosťami v podávaní protinádorových liekov.

Ak máte akútnu lymfoblastovú leukémiu s minimálnym reziduálnym ochorením, odporúča sa, aby vám bol liek prvé 3 dni liečby a prvé 2 dni nasledujúcich cyklov podávaný v nemocnici alebo v zdravotníckom zariadení pod dohľadom lekára alebo zdravotnej sestry so skúsenosťami v podávaní protinádorových liekov.

Ak máte akútnu lymfoblastickú leukémiu a dostávate BLINCYTO ako súčasť konsolidačnej liečby, odporúča sa, aby vám bol liek prvé 3 dni prvého liečebného cyklu a prvé 2 dni druhého cyklu podávaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára alebo zdravotnej sestry so skúsenosťami v podávaní protinádorových liekov.

Ak máte alebo ste mali neurologické problémy, odporúča sa, aby vám bol liek prvých 14 dní liečby podávaný v nemocnici alebo v zdravotníckom zariadení. Váš lekár sa s vami porozpráva, či po vašom začiatočnom pobyte v nemocnici budete môcť pokračovať v liečbe doma. Liečba môže zahŕňať výmenu vaku zdravotnou sestrou.

Aké množstvo BLINCYTA sa podáva

Ak máte relabujúcu/refraktérnu akútnu lymfoblastovú leukémiu a vaša telesná hmotnosť je vyššia ako alebo rovnajúca sa 45 kg, odporúčaná začiatočná dávka vo vašom prvom cykle je 9 mikrogramov na deň 1 týždeň. Váš lekár môže potom rozhodnúť, že vám dávku zvýši na 28 mikrogramov denne 2., 3. a 4. týždeň vašej liečby. Ak váš lekár rozhodne, že by ste mali dostať viac cyklov BLINCYTA, vaša pumpa sa nastaví na infúziu dávky 28 mikrogramov denne počas všetkých nasledujúcich liečebných cyklov.

Ak je vaša telesná hmotnosť nižšia ako 45 kg, odporúčaná začiatočná dávka vo vašom prvom cykle bude závisieť od vašej váhy a výšky. Počas prvého týždňa liečby BLINCYTOM bude vaša pumpa nastavená na infúziu dávky 5 mikrogramov/m²/deň. Vaša dávka sa má zvýšiť na infúziu 15 mikrogramov/m²/deň počas 2., 3. a 4. týždňa v závislosti od vašej odpovede na liečbu BLINCYTOM. Ak váš lekár rozhodne, že by ste mali dostať viac cyklov BLINCYTA, vaša pumpa sa nastaví na infúziu dávky 15 mikrogramov/m²/deň počas všetkých nasledujúcich liečebných cyklov. Pravdepodobne nebudete schopní rozoznať rozdiel medzi dávkou podávanou infúziou počas prvého týždňa vášho prvého cyklu a zvýšenou dávkou podávanou infúziou počas zvyšku prvého cyklu a v nasledujúcich cykloch.

Ak máte akútnu lymfoblastovú leukémiu s minimálnym reziduálnym ochorením a ak je vaša telesná hmotnosť vyššia ako alebo rovnajúca sa 45 kilogramom, vaša dávka BLINCYTA bude 28 mikrogramov denne počas všetkých liečebných cyklov. Ak je vaša telesná hmotnosť nižšia ako 45 kg, dávka, ktorú bude pumpa podávať infúziou, je 15 mikrogramov/m²/deň na základe vašej hmotnosti a výšky pre všetky liečebné cykly.

Ak máte akútnu lymfoblastickú leukémiu a dostávate BLINCYTO ako súčasť konsolidačnej terapie a vaša telesná hmotnosť je vyššia ako alebo rovnajúca sa 45 kilogramom, vaša dávka BLINCYTA bude 28 mikrogramov denne počas všetkých liečebných cyklov. Ak je vaša telesná hmotnosť nižšia ako 45 kg, dávka, ktorú bude pumpa podávať infúziou, je 15 mikrogramov/m²/deň na základe vašej hmotnosti a výšky pre všetky liečebné cykly.

Lieky podané pred každým cyklom BLINCYTA

Pred vašou liečbou BLINCYTOM dostanete ďalšie lieky (premedikácia), ktoré pomôžu znížiť reakcie na infúziu a iné možné vedľajšie účinky. Môžu medzi ne patriť kortikosteroidy (napr. dexametazón).

Pred liečbou BLINCYTOM a počas nej vám môže byť podaná chemoterapia prostredníctvom intratekálnej injekcie (injekcia do priestoru, ktorý obklopuje miechu a mozog), aby nedošlo k relapsu akútnej lymfoblastickej leukémie v centrálnom nervovom systéme. Ak máte otázky týkajúce sa vašej liečby, poraďte sa so svojím lekárom.

Infúzny katéter

Ak máte katéter na infúziu, je veľmi dôležité udržiavať oblasť okolo katétra v čistote, inak by ste mohli dostať infekciu. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukáza, ako sa starať o miesto, kde máte zavedený katéter.

Infúzna pumpa a intravenózna hadička

Neupravujte nastavenia na pumpe ani vtedy, ak sa vyskytne problém alebo ak zaznie alarm pumpy. Akékoľvek zmeny na nastaveniach pumpy môžu mať za následok príliš vysokú alebo príliš nízku dávku.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- je problém s pumpou alebo znie alarm pumpy
- sa infúzny vak vyprázdni pred jeho plánovanou výmenou
- infúzna pumpa náhle zastane. Nepokúšajte sa svoju pumpu znovu naštartovať.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám poradia, ako zvládnuť každodenné činnosti v súvislosti s vašou infúznou pumpou. Ak máte otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto vedľajších účinkov môžu byť závažné.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás prejaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo ich kombinácia:

- triaška, chvenie, horúčka, zrýchlený tep, znížený krvný tlak, bolesť svalov, pocit únavy, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, sčervenanie, opuch alebo výtok v postihnutej oblasti alebo v mieste zavedenia infúznej súpravy – môžu to byť prejavy infekcie.
- neurologické príhody: tras (alebo tremor), zmätenosť, poruchy mozgových funkcií (encefalopatia), ťažkosti pri komunikovaní (afázia), záchvat (kŕče).

- horúčka, opuch, triaška, znížený alebo zvýšený krvný tlak a tekutina v pľúcach, ktoré sa môžu stať závažné – môžu to byť prejavy takzvaného syndrómu uvoľňovania cytokínov.
- ak máte silné a pretrvávajúce bolesti žalúdka s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, pretože to môžu byť príznaky závažného a potenciálne smrteľného ochorenia známeho ako pankreatitída (zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy)).

Liečba BLINCYTOM môže spôsobiť zníženie počtu niektorých bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej (febrilná neutropénia alebo neutropénia), alebo môže viesť k zvýšeným hladinám draslíka, kyseliny močovej a fosfátu v krvi a k zníženým hladinám vápnika v krvi (syndróm z rozpadu nádoru). Váš lekár bude počas liečby BLINCYTOM pravidelne robiť krvné vyšetrenia.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie v krvi vrátane baktérií, vírusov alebo iných druhov infekcie
- znížený počet niektorých bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej ((febrilná) neutropénia, leukopénia), znížený počet červených krviniek, znížený počet krvných doštičiek
- horúčka, opuch, triaška, znížený alebo zvýšený krvný tlak a tekutina v pľúcach, ktoré sa môžu stať závažné (syndróm uvoľňovania cytokínov)
- nespavosť
- bolesť hlavy, tras (alebo tremor)
- zrýchlená srdcová činnosť (tachykardia)
- nízky krvný tlak
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- nevoľnosť, hnačka, vracanie, zápcha, bolesti v oblasti brucha
- vyrážka
- bolesť chrbta, bolesť končatín,
- horúčka (pyrexia), opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní (edém), triaška
- nízke hladiny protilátok nazývaných „imunoglobulíny“, ktoré pomáhajú imunitnému systému bojovať proti infekcii (znížené hladiny imunoglobulínov)
- zvýšené hladiny pečenej enzýmov (ALT, AST, GGT)
- medzi reakcie súvisiace s infúziou môžu patriť sipot, sčervenanie, opuch tváre, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, vysoký krvný tlak

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažná infekcia, ktorá môže viesť k zlyhaniu orgánov, šoku alebo úmrtiu (sepsa)
- infekcia pľúc (pneumónia)
- plesňová infekcia
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza), znížený počet niektorých bielych krviniek (lymfopénia)
- alergická reakcia
- komplikácie vyskytujúce sa po protinádorovej liečbe vedúce k zvýšeným hladinám draslíka, kyseliny močovej a fosfátu v krvi a k zníženým hladinám vápnika v krvi (syndróm z rozpadu nádoru)
- zmätenosť, dezorientácia
- poruchy mozgovej funkcie (encefalopatia), ako sú ťažkosti pri komunikovaní (afázia), pálenie kože (parestézia), záchvat, ťažkosti s myslením alebo so spracovaním myšlienok, ťažkosti so zapamätaním, ťažkosti s kontrolovaním pohybu (ataxia)
- ospalosť (somnolencia), znížená citlivosť, závrat
- nervové problémy postihujúce hlavu a krk, ako sú poruchy videnia, poklesnuté očné viečko a/alebo ochabnuté svaly na jednej strane tváre, ťažkosti so sluchom alebo sťažené prehĺtanie (poruchy kraniálnych nervov)
- sipot alebo ťažkosti pri dýchaní (dyspnoe), dýchavičnosť (zlyhanie dýchania)

- sčervenanie
- kašeľ s hlienom
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi
- bolesť kostí
- bolesť na hrudi alebo iná bolesť
- vysoké hladiny niektorých enzýmov vrátane krvných enzýmov
- prírastok na vašej hmotnosti

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nadmerná aktivácia bielych krviniek spojená so zápalom (hemofagocytová histiocytóza)
- opuchnuté lymfatické uzliny (lymfadenopatia)
- horúčka, opuch, triaška, znížený alebo zvýšený krvný tlak a tekutina v pľúcach, ktoré môžu byť závažné až smrteľné (cytokínová „búrka“)
- stav, pri ktorom dochádza k presakovaniu tekutiny z malých krvných ciev do vášho organizmu (syndróm kapilárneho presakovania)
- ťažkosti pri rozprávaní

Okrem toho medzi vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli častejšie u adolescentov a detí, patria:

- znížené hladiny červených krviniek (anémia), znížené hladiny krvných doštičiek (trombocytopenia), znížené hladiny niektorých bielych krviniek (leukopénia),
- horúčka (pyrexia),
- medzi reakcie súvisiace s infúziou môžu patriť opuch tváre, nízky krvný tlak, vysoký krvný tlak (reakcia súvisiaca s infúziou),
- prírastok vašej hmotnosti,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BLINCYTO

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:

- Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávať v mrazničke.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok (roztok BLINCYTO):

- Rekonštituovaný roztok uchovávaný v chladničke sa musí použiť do 24 hodín. Prípadne injekčné liekovky môžu byť uchovávané pri izbovej teplote (do 27 °C) po dobu 4 hodín.

Nariedený roztok (pripravený infúzny vak):

Ak sa váš infúzny vak vymieňa doma:

- Infúzne vaky obsahujúce infúzny roztok BLINCYTO sa dodávajú v špeciálnom balení s chladiacimi vreckami.
 - Balenie neotvárajte.

- Balenie uchovávať pri izbovej teplote (do 27 °C).
- Balenie neuchovávať v chladničke ani mrazničke.
- Balenie otvorí vaša zdravotná sestra a infúzne vaky sa do podania infúzie budú uchovávať v chladničke.
- Infúzne vaky uchovávané v chladničke sa musia použiť do 10 dní od prípravy.
- Ak už roztok dosiahne izbovú teplotu (do 27 °C), podá sa infúziou do 96 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BLINCYTO obsahuje

- Liečivo je blinatumomab. Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 38,5 mikrogramov blinatumomabu. Rekonštitúciou s vodou na injekcie sa získa konečná koncentrácia blinatumomabu 12,5 mikrogramov/ml.
- Ďalšie zložky v prášku sú monohydrát kyseliny citrónovej (E330), dihydrát trehalózy, lyzínium-chlorid, polysorbát 80 (E433) a hydroxid sodný.
- Roztok (stabilizátor) obsahuje monohydrát kyseliny citrónovej (E330), lyzínium-chlorid, polysorbát 80 (E433), hydroxid sodný a vodu na injekcie.

Ako vyzerá BLINCYTO a obsah balenia

BLINCYTO je prášok na infúzny koncentrát a roztok na prípravu infúzneho roztoku. Každé balenie BLINCYTA obsahuje:

- 1 sklenú injekčnú liekovku obsahujúcu biely až sivobiely prášok.
- 1 sklenú injekčnú liekovku obsahujúcu bezfarebný až žltkastý číry roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

BLINCYTO infúzny roztok sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie konštantnou rýchlosťou pomocou infúznej pumpy počas až 96 hodín.

Relabujúca alebo refraktérna ALL z prekursorov B-buniek

Odporúčaná denná dávka závisí od telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg dostanú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg sa dávka vypočíta z plochy povrchu ich tela (*Body Surface Area*, BSA). Odporúčaná denná dávka v prípade relabujúcej alebo refraktérnej ALL z prekursorov B-buniek je uvedená v tabuľke nižšie.

Telesná hmotnosť	1. cyklus			Ďalšie cykly	
	1. – 7. deň	8. – 28. deň	29. – 42. deň	1. – 28. deň	29. – 42. deň
45 kg alebo vyššia (fixná dávka)	9 µg/deň ako kontinuálna infúzia	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby
Nižšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)	5 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 9 µg/deň)	15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 28 µg/deň)		15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 28 µg/deň)	

Pediatrickí pacienti s ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse môžu po indukčnej liečbe a 2 blokoch konsolidačnej chemoterapie dostať 1 cyklus liečby BLINCYTOM. Odporúčaná denná dávka podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov s ALL z prekursorov B-buniek s vysokým rizikom v prvom relapse po indukčnej chemoterapii je uvedená v tabuľke nižšie.

Jeden konsolidačný cyklus	Telesná hmotnosť 45 kg alebo vyššia (fixná dávka)	Telesná hmotnosť nižšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)
1. – 28. deň	28 µg/deň	15 µg/m ² /deň (neprekročte 28 µg/deň)

ALL z prekursorov B-buniek s pozitívnym MRD

Odporúčaná denná dávka závisí od telesnej hmotnosti. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg počas každého 4-týždňového liečebného cyklu je 28 µg/deň. U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg sa dávka vypočíta pomocou BSA. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA počas každého 4-týždňového liečebného cyklu je 15 µg/m²/deň.

ALL z prekursorov B-buniek v konsolidačnej fáze u dospelých

Odporúčaná denná dávka závisí od telesnej hmotnosti. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg počas každého 4-týždňového liečebného cyklu je 28 µg/deň. U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg sa dávka vypočíta pomocou BSA. Odporúčané dávkovanie BLINCYTA počas každého 4-týždňového liečebného cyklu je 15 µg/m²/deň.

Začiatkový objem (270 ml) je vyšší než objem podaný pacientovi (240 ml) z dôvodu napustenia intravenózných hadičiek a zaistenia, aby pacient dostal plnú dávku BLINCYTA.

Pripravený finálny infúzny roztok BLINCYTA podajte infúziou podľa pokynov na lekárenskom štítku na pripravenom vaku jednou z nasledovných konštantných rýchlostí infúzie:

- Rýchlosť infúzie 10 ml/h v trvaní 24 hodín
- Rýchlosť infúzie 5 ml/h v trvaní 48 hodín
- Rýchlosť infúzie 3,3 ml/h v trvaní 72 hodín
- Rýchlosť infúzie 2,5 ml/h v trvaní 96 hodín

Trvanie infúzie má zvoliť ošetrojúci lekár a vziať pritom do úvahy frekvenciu výmeny infúzných vakov a hmotnosť pacienta. Cieľová podaná terapeutická dávka BLINCYTA sa nemení.

Aseptická príprava

Pri príprave infúzie sa musí zabezpečiť aseptické zaobchádzanie. Príprava BLINCYTA sa má vykonávať:

- za aseptických podmienok školeným personálom v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým pokiaľ ide o aseptickú prípravu parenterálnych produktov.
- v boxe alebo biologicky bezpečnej miestnosti s laminárnym prúdením vzduchu s použitím štandardných opatrení na bezpečné zaobchádzanie s intravenóznymi látkami.

Na minimalizovanie chýb v liečbe (vrátane poddávkovania a predávkovania) je veľmi dôležité, aby sa dôsledne dodržiavali pokyny na prípravu a podávanie uvedené v tejto časti.

Iné pokyny

- BLINCYTO je kompatibilné s infúznymi vakmi/kazetami pumpy z polyolefínu, PVC bez obsahu dietylhexylftalátu (non-DEHP) alebo z etylvinylacetátu (EVA).
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má po skončení infúzie zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava infúzneho roztoku

Potrebné sú aj nasledujúce pomôcky, **nie** sú však súčasťou balenia:

- Sterilné jednorazové injekčné striekačky
- Ihla (ihly) s hrúbkou 21 – 23 G (odporúčané)
- Voda na injekcie

- Infúzny vak s 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
 - Na minimalizovanie počtu aseptických transferov použite 250 ml naplnený infúzny vak. **Vypočítanie dávky BLINCYTA vychádza zo zvyčajného celkového objemu 265 až 275 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).**
 - Používajte iba infúzne vaky/kazety pumpy z polyolefínu, PVC bez obsahu dietylhexylftalátu (non-DEHP) alebo z etylvinylacetátu (EVA).
- Intravenózne hadičky vyrobené z polyolefínu, PVC bez DEHP alebo EVA so sterilným, nepyrogénnym in-line filtrom s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra.
 - Zabezpečte, aby boli hadičky kompatibilné s infúznou pumpou.

BLINCYTO rekonštituuje vodou na injekcie. Injekčné liekovky s BLINCYTOM nerekonštituuje roztokom (stabilizátorom).

Na naplnenie intravenózne hadičky používajte len roztok vo vaku obsahujúci FINÁLNY pripravený infúzny roztok BLINCYTO. Nenaplníte injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Rekonštitúcia BLINCYTA

1. Určite počet injekčných liekoviek BLINCYTA potrebných pre dávku a trvanie infúzie.
2. Každú injekčnú liekovku s práškom na koncentrát BLINCYTO rekonštituuje tak, že do injekčnej striekačky natiahnete 3 ml vody na injekcie. Vodu smerujte na steny injekčnej liekovky BLINCYTA, nie priamo na lyofilizovaný prášok.
 - **Prášok na koncentrát BLINCYTO nerekonštituuje roztokom (stabilizátorom).**
 - Pridaním vody na injekcie k prášku na koncentrát dostanete celkový objem 3,08 ml pri konečnej koncentrácii BLINCYTA 12,5 µg/ml.
3. Obsahom jemne krúžte, aby ste predišli nadmernému speneniu.
 - **Netraste.**
4. Rekonštituovaný roztok počas rekonštitúcie a pred podaním infúzie vizuálne skontrolujte na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Výsledný roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až žltkastý.
 - **Nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal.**

Príprava infúzneho vaku BLINCYTO

Skontrolujte predpísanú dávku a trvanie infúzie pre každý infúzny vak BLINCYTO. Na minimalizovanie chýb **použite špecifické objemy uvedené v tabuľkách 1 a 2 na prípravu infúzneho vaku BLINCYTO.**

- Tabuľka 1 pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg
 - Tabuľka 2 pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg
1. Použite infúzny vak naplnený 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý zvyčajne obsahuje celkový objem 265 až 275 ml.
 2. Infúzny vak potiahnete tak, že injekčnou striekačkou asepticky prenesiete 5,5 ml roztoku (stabilizátora) do infúzneho vaku. Obsah vaku jemne premiešajte, aby ste predišli speneniu. Zvyšný roztok (stabilizátor) zlikvidujte.
 3. S použitím injekčnej striekačky asepticky preneste požadovaný objem rekonštituovaného roztoku BLINCYTO do infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a roztok (stabilizátor). Obsah vaku jemne premiešajte, aby ste predišli speneniu.
 - Špecifický objem rekonštituovaného BLINCYTA pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg je uvedený v tabuľke 1.
 - Špecifický objem rekonštituovaného BLINCYTA pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg (dávka podľa BSA) je uvedený v tabuľke 2.
 - Injekčné liekovky obsahujúce akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný roztok BLINCYTA zlikvidujte.

4. Za aseptických podmienok pripojte intravenóznú hadičku k infúznemu vaku so sterilným 0,2 mikrónovým in-line filtrom. Zabezpečte, aby boli intravenózne hadičky kompatibilné s infúznou pumpou.
5. Z infúzneho vaku odstráňte vzduch. Obzvlášť dôležité je to pri používaní ambulantnej infúznej pumpy.
6. **Intravenóznou infúznou súpravu naplňte iba roztokom vo vaku obsahujúcom FINÁLNY pripravený infúzny roztok BLINCYTO.**
7. Ak sa pripravený infúzny roztok nepoužije okamžite, uchovávajte ho v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Tabuľka 1. Pre pacientov s hmotnosťou vyššou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)			250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)			5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
			Objem	Injekčné liekovky
24 hodín	9 µg/deň	10 ml/hodina	0,83 ml	1
	28 µg/deň	10 ml/hodina	2,6 ml	1
48 hodín	9 µg/deň	5 ml/hodina	1,7 ml	1
	28 µg/deň	5 ml/hodina	5,2 ml	2
72 hodín	9 µg/deň	3,3 ml/hodina	2,5 ml	1
	28 µg/deň	3,3 ml/hodina	8 ml	3
96 hodín	9 µg/deň	2,5 ml/hodina	3,3 ml	2
	28 µg/deň	2,5 ml/hodina	10,7 ml	4

Tabuľka 2. Pre pacientov s hmotnosťou nižšou ako 45 kg: objemy injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztoku (stabilizátora) a rekonštituovaného lieku BLINCYTO na pridanie do infúzneho vaku

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
24 hodín	5 µg/m ² /deň	10 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	10 ml/hodina	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

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
48 hodín	5 µg/m²/deň	5 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m²/deň	5 ml/hodina	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

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
72 hodín	5 µg/m ² /deň	3,3 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	3,3 ml/hodina	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

Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (začiatočný objem)				250 ml (zvyčajný celkový objem 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixný objem pre infúziu trvajúcu 24, 48, 72 a 96 hodín)				5,5 ml	
Trvanie infúzie	Dávka	Rýchlosť infúzie	BSA (m ²)*	Rekonštituovaný liek BLINCYTO	
				Objem	Injekčné liekovky
96 hodín	5 µg/m ² /deň	2,5 ml/hodina	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 hodín	15 µg/m ² /deň	2,5 ml/hodina	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

BSA = plocha povrchu tela

*Bezpečnosť podávania BLINCYTA pri BSA menšej ako 0,4 m² nebola stanovená.

Pokyny na podávanie, pozri časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Spôsob podávania

Dôležitá poznámka: Nepreplachujte infúznú súpravu s BLINCYTOM, obzvlášť pri výmene infúzných vakov. Preplachovanie pri výmene vakov alebo po ukončení infúzie môže mať za následok prílišnú dávku alebo jej komplikácie. Pri podávaní cez viaclúmenový venózný katéter sa má BLINCYTO infúziou podávať cez určený lúmen.

BLINCYTO infúzny roztok sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie konštantnou rýchlosťou pomocou infúznej pumpy počas až 96 hodín.

BLINCYTO infúzny roztok sa musí podať cez intravenóznú hadičku, ktorá obsahuje in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra.

Z dôvodov sterility musí zdravotnícky pracovník vymieňať infúzny vak najmenej každých 96 hodín.

Podmienky uchovávaní a čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky:

5 rokov (2 °C – 8 °C)

Rekonštituovaný roztok:

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po rekonštituovaní po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri teplote 27 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok nariediť okamžite, pokiaľ metóda rekonštituovania nevylúči riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nenariedi okamžite, za dobu a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ.

Nariedený roztok (pripravený infúzny vak)

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po nariedení po dobu 10 dní pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 96 hodín pri teplote 27 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa majú pripravené infúzne vaky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za dobu a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa nariedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.