

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BLINCYTO 38,5 mikrograma prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 38,5 mikrograma blinatumomaba.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je končna koncentracija blinatumomaba 12,5 mikrograma/ml.

Blinatumomab je pridobljen iz celic ovarija kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje

Prašek BLINCYTO (prašek za koncentrat): Bel ali skoraj bel prašek.

Raztopina (stabilizator): Brezbarvna ali rumenkasta bistra raztopina s pH 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BLINCYTO je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s CD19-pozitivno recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo (ALL) predhodniških celic B. Bolniki z ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom morajo imeti neuspešno zdravljenje z vsaj 2 zaviralcema tirozin kinaze (TKI – *tyrosine kinase inhibitors*) in nimajo nobenih alternativnih možnosti zdravljenja.

Zdravilo BLINCYTO je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s CD19-pozitivno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom pri prvi ali drugi popolni remisiji z vrednostjo minimalne rezidualne bolezni (MRD – *minimal residual disease*), ki je večja ali enaka 0,1 %.

Zdravilo BLINCYTO je indicirano kot monoterapija za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih 1 leto ali več, s CD19-pozitivno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom, ki je refraktarna ali recidivna po vsaj dveh predhodnih zdravljenjih oziroma recidivna po opravljeni predhodni alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic.

Zdravilo BLINCYTO je indicirano kot monoterapija za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih 1 leto ali več, s prvim recidivom CD19-pozitivne ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom z visokim tveganjem, in sicer kot del konsolidacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod vodstvom in nadzorom zdravnika, izkušenega na področju zdravljenja hematoloških malignomov. Bolnikom, zdravljenim z zdravilom BLINCYTO, je treba dati vodnik za bolnike in skrbnike ter kartico za bolnika.

Za zdravljenje recidivne ali refraktarne ALL predhodniških celic B je za uvedbo priporočljiv sprejem v bolnišnico, in sicer vsaj za prvih 9 dni prvega ciklusa in za prva 2 dneva drugega ciklusa.

Za zdravljenje MRD-pozitivne ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom je priporočljiv sprejem v bolnišnico vsaj za prve 3 dni prvega ciklusa in prva 2 dneva nadaljnjih ciklusov.

Za pediatrične bolnike s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem je priporočljiv sprejem v bolnišnico vsaj za prve 3 dni ciklusa.

Pri bolnikih s preteklo ali trenutno klinično pomembno patologijo osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.4) je priporočljiv sprejem v bolnišnico vsaj za prvih 14 dni prvega ciklusa. V drugem ciklusu je priporočljiv sprejem v bolnišnico vsaj za 2 dneva, klinična presoja pa mora temeljiti na toleranci na zdravilo BLINCYTO v prvem ciklusu. Potrebna je previdnost, saj so opazili primere poznega pojava prvih nevroloških dogodkov.

Nadzor zdravnika ali sprejem v bolnišnico sta priporočljiva na začetku vseh nadaljnjih ciklusov in za vse ponovne začetke (npr. po prekinitvi zdravljenja, ki je trajala 4 ure ali več).

Odmerjanje

Recidivna ali refraktarna ALL predhodniških celic B

Bolniki z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B lahko dobijo 2 ciklusa zdravljenja. En ciklus zdravljenja obsega 28 dni (4 tedne) kontinuiranega infundiranja. Ciklus zdravljenja je od naslednjega ciklusa ločen s 14-dnevnim (2-tedenskim) premorom brez zdravljenja.

Bolniki, ki po 2 ciklikih zdravljenja dosežejo popolno remisijo (CR/CRh* – *complete remission*), lahko dobijo 3 dodatne cikle konsolidacijskega zdravljenja z zdravilom BLINCYTO; odločitev za to mora temeljiti na individualni oceni koristi in tveganj.

Priporočeni dnevni odmerek se določi glede na telesno maso (glejte preglednico 1). Bolniki, ki tehtajo 45 kg ali več, prejmejo fiksni odmerek, pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 45 kg, pa se odmerek izračuna glede na telesno površino bolnika (BSA - Body Surface Area).

Preglednica 1. Priporočeni odmerek zdravila BLINCYTO za recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B

Telesna masa	1. ciklus			Nadaljnji ciklusi	
	1.–7. dan	8.–28. dan	29.–42. dan	1.–28. dan	29.–42. dan
45 kg ali več (fiksni odmerek)	9 µg/dan v kontinuirani infuziji	28 µg/dan v kontinuirani infuziji	14-dnevni interval brez zdravljenja	28 µg/dan v kontinuirani infuziji	14-dnevni interval brez zdravljenja
Manj kot 45 kg (odmerek glede na BSA)	5 µg/m ² /dan v kontinuirani infuziji (ne sme preseči 9 µg/dan)	15 µg/m ² /dan v kontinuirani infuziji (ne sme preseči 28 µg/dan)		15 µg/m ² /dan v kontinuirani infuziji (ne sme preseči 28 µg/dan)	

Prvi recidiv ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem

Pediatrični bolniki s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem lahko prejmejo 1 cikel zdravljenja z zdravilom BLINCYTO po indukciji in 2 blokii konsolidacijske kemoterapije. En cikel zdravljenja obsega 28 dni (4 tedne) kontinuiranega infundiranja. Za pediatrične bolnike je priporočeni dnevni odmerek glede na telesno maso naveden v preglednici 2.

Preglednica 2. Priporočeni odmerek zdravila BLINCYTO za postindukcijsko kemoterapijo za pediatrične bolnike s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem

En konsolidacijski cikel	Telesna masa 45 kg ali več (fiksni odmerek)	Telesna masa, manjša od 45 kg (odmerek glede na BSA)
1.–28. dan	28 µg/dan	15 µg/m ² /dan (ne sme preseči 28 µg/dan)

Priporočila za premedikacijo in dodatna zdravila

Pri odraslih bolnikih je treba eno uro pred začetkom vsakega ciklusa zdravljenja z zdravilom BLINCYTO bolniku dati 20 mg deksametazona intravensko.

Pri pediatričnih bolnikih je treba dati 10 mg/m² deksametazona (ne sme preseči 20 mg) peroralno ali intravensko od 6 do 12 ur pred uvedbo zdravila BLINCYTO (1. cikel, 1. dan). Temu mora slediti 5 mg/m² deksametazona peroralno ali intravensko v roku 30 minut pred začetkom dajanja zdravila BLINCYTO (1. cikel, 1. dan).

Priporočljiva je uporaba antipiretika (npr. paracetamola) za znižanje zvišane telesne temperature v prvih 48 urah vsakega ciklusa.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO je priporočljiva profilaktična intratekalna kemoterapija za preprečitev recidiva ALL v osrednjem živčevju.

Predfazno zdravljenja bolnikov z velikim tumorskim bremenom

Bolnike, ki imajo $\geq 50\%$ levkemičnih blastov v kostnem mozgu ali $> 15\,000$ levkemičnih blastov/mikroliter v periferni krvi, zdravite z deksametazonom (odmerek naj ne preseže 24 mg/dan).

MRD-pozitivna ALL predhodniških celic B

Ob presojanju o uporabi zdravila BLINCYTO za zdravljenje MRD-pozitivne ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom je treba potrditi količinsko določljivo MRD z validirano preiskavo z minimalno občutljivostjo 10^{-4} (glejte poglavje 5.1). Ne glede na izbiro tehnike mora klinično testiranje MRD opraviti usposobljen laboratorij, ki je seznanjen s tehniko, z upoštevanjem dobro uveljavljenih tehničnih smernic.

Bolniki lahko prejmejo 1 cikel indukcijskega zdravljenja, ki mu sledijo do 3 dodatni ciklusi konsolidacijskega zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. En cikel indukcijskega ali konsolidacijskega zdravljenja z zdravilom BLINCYTO obsega 28 dni (4 tedne) kontinuiranega intravenskega infundiranja, ki mu sledi 14-dnevni (2-tedenski) premor brez zdravljenja (skupno 42 dni). Večina bolnikov, ki se odzovejo na blinatumomab, doseže odziv po 1 ciklusu (glejte poglavje 5.1). Zato mora lečeči zdravnik oceniti možne koristi in tveganja, povezane z nadaljevanjem zdravljenja, pri bolnikih, ki ne kažejo hematološkega in/ali kliničnega izboljšanja po 1 ciklusu zdravljenja.

Priporočeni odmerek (za bolnike s telesno maso vsaj 45 kg):

Ciklus(i) zdravljenja	
Indukcijski cikel 1	
1.–28. dan	29.–42. dan
28 µg/dan	14-dnevni interval brez zdravljenja
Konsolidacijski ciklusi 2-4	
1.–28. dan	29.–42. dan
28 µg/dan	14-dnevni interval brez zdravljenja

Priporočila za premedikacijo in dodatna zdravila

Eno uro pred začetkom vsakega ciklusa zdravljenja z zdravilom BLINCYTO mora bolnik dobiti 100 mg prednizona intravensko ali drugo enakovredno zdravilo (npr. 16 mg deksametazona).

Priporočljiva je uporaba antipiretika (npr. paracetamola) za znižanje zvišane telesne temperature v prvih 48 urah vsakega ciklusa.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO je priporočljiva profilaktična intratekalna kemoterapija za preprečitev recidiva ALL v osrednjem živčevju.

Prilagoditve odmerka

Pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B in MRD-pozitivnih bolnikih z ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom, ki prejemajo zdravilo BLINCYTO, začasno ali trajno prenehanje (kot je primerno) uporabe zdravila BLINCYTO pride v poštev v primeru naslednjih hudih (3. stopnja) ali smrtno nevarnih (4. stopnja) toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.4): sindroma sproščanja citokinov, sindroma lize tumorja, nevrotoksičnosti, zvišanja jetrnih encimov ali kakršnih koli drugih klinično pomembnih toksičnih učinkov.

Če prekinitev zdravljenja po neželenem učinku ne presega 7 dni, nadaljujte isti cikel do skupno 28 dni infundiranja, vključno z dnevi pred in po prekinitvi tega ciklusa. Če prekinitev zaradi neželenega učinka traja več kot 7 dni, začnite nov cikel. Če traja več kot 14 dni, da toksični učinek mine, trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO, razen če je v spodnji preglednici navedeno drugače.

Toksični učinek	Stopnja*	Ukrepanje pri bolnikih, težkih 45 kg ali več	Ukrepanje pri bolnikih, lažjih od 45 kg
Sindrom sproščanja citokinov, sindrom lize tumorja	3. stopnja	Prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ne mine, nato začnite zdravilo znova uporabljati v odmerku 9 µg/dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 28 µg/dan.	Prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ne mine, nato začnite zdravilo znova uporabljati v odmerku 5 µg/m ² /dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 15 µg/m ² /dan.
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.

Toksični učinek	Stopnja*	Ukrepanje pri bolnikih, težkih 45 kg ali več	Ukrepanje pri bolnikih, lažjih od 45 kg
Nevrotoksičnost	Konvulzije	Če se pojavi več kot en napad konvulzij, trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.	Če se pojavi več kot en napad konvulzij, trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.
	3. stopnja	Prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ni največ 1. stopnje (blag) in za vsaj 3 dni. Nato začnite zdravilo BLINCYTO znova uporabljati v odmerku 9 µg/dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 28 µg/dan. Ob ponovnem začetku uporabite premedikacijo s 24 mg odmerkom deksametazona. Potem postopoma zmanjšajte deksametazon v teku 4 dni. Če se toksični učinek pojavi pri odmerku 9 µg/dan, ali če traja več kot 7 dni, da toksični učinek mine, trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.	Prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ni največ 1. stopnje (blag) in za vsaj 3 dni. Nato začnite zdravilo BLINCYTO znova uporabljati v odmerku 5 µg/m ² /dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 15 µg/m ² /dan. Če se toksični učinek pojavi ob odmerku 5 µg/m ² /dan ali če traja več kot 7 dni, da toksični učinek mine, trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo BLINCYTO.
Zvišanje jetrnih encimov	3. stopnja	Če je klinično primerno, prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ni največ 1. stopnje (blag), nato začnite zdravilo znova uporabljati v odmerku 9 µg/dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 28 µg/dan.	Če je klinično primerno, prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ni največ 1. stopnje (blag), nato začnite zdravilo znova uporabljati v odmerku 5 µg/m ² /dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 15 µg/m ² /dan.
	4. stopnja	Razmislite o trajnem prenehanju uporabe zdravila BLINCYTO.	Razmislite o trajnem prenehanju uporabe zdravila BLINCYTO.
Drugi klinično pomembni neželeni učinki (po presoji lečečega zdravnika)	3. stopnja	Prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ni največ 1. stopnje (blag), nato začnite zdravilo znova uporabljati v odmerku 9 µg/dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 28 µg/dan.	Prekinite uporabo zdravila BLINCYTO, dokler učinek ni največ 1. stopnje (blag), nato začnite zdravilo znova uporabljati v odmerku 5 µg/m ² /dan. Če se toksični učinek ne ponovi, odmerek po 7 dneh povečajte na 15 µg/m ² /dan.
	4. stopnja	Razmislite o trajnem prenehanju uporabe zdravila BLINCYTO.	Razmislite o trajnem prenehanju uporabe zdravila BLINCYTO.

* Na podlagi NCI CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.0. 3. stopnja je huda, 4. stopnja je smrtno nevarna.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je izkušenj z zdravilom BLINCYTO malo.

Okvara ledvic

Na podlagi farmakokinetičnih analiz bolnikom z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO pri bolnikih s hudo okvaro ledvic nista raziskani.

Okvara jeter

Na podlagi farmakokinetičnih analiz ni pričakovati, da bi izhodiščno delovanje jeter vplivalo na izpostavljenost blinatumomabu. Začetnega odmerka zato ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO pri bolnikih s hudo okvaro jeter nista raziskani.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO pri otrocih, mlajših od 1 leta, še nista bili dokazani. Podatki pri otrocih, mlajših od 7 mesecev, niso na voljo. Podatki, ki so trenutno razpoložljivi pri otrocih, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Zdravilo BLINCYTO je za intravensko uporabo.

Za navodila o ravnanju z zdravilom in njegovi pripravi pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo BLINCYTO uporabljajte v kontinuirani intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo dotoka v obdobju do 96 ur. Črpalka mora omogočati prilagajanje programa, imeti mora možnost zaklepanja, ne sme biti elastomerna in imeti mora alarm.

Začetni volumen (270 ml) je večji od volumna, danega bolniku (240 ml), s čimer se upošteva črpanje v intravenski sistem, in zagotovi, da bo bolnik prejel celotni odmerek zdravila BLINCYTO.

Pripravljeno končno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO infundirajte skladno z navodili na lekarniški etiketi na pripravljene vrečke pri eni od naslednjih stalnih hitrosti infundiranja:

- Hitrost infundiranja 10 ml/uro v trajanju 24 ur
- Hitrost infundiranja 5 ml/uro v trajanju 48 ur
- Hitrost infundiranja 3,3 ml/uro v trajanju 72 ur
- Hitrost infundiranja 2,5 ml/uro v trajanju 96 ur

Pripravljeno končno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO dajte bolniku po intravenskem sistemu s sterilnim, apirogenim 0,2-mikrometrskim linijskim filtrom, ki minimalno veže beljakovine.

Pomembna opomba: Infuzijske linije za zdravilo BLINCYTO ne izpirajte, zlasti ne pri zamenjavi infuzijskih vrečk. Izpiranje pri zamenjavi vrečk ali po koncu infundiranja lahko povzroči povečanje odmerka in s tem povezane zaplete. Pri dajanju po večlumenskem venskem katetru je treba zdravilo BLINCYTO infundirati skozi namensko svetlino.

Trajanje infundiranja mora določiti lečeči zdravnik ob upoštevanju pogostnosti menjav infuzijskih vrečk in bolnikove telesne mase. Ciljni terapevtski odmerek danega zdravila BLINCYTO se ne spremeni.

Zamenjava infuzijske vrečke

Infuzijsko vrečko je treba zamenjati vsaj na 96 ur; zaradi sterilnosti jo mora zamenjati zdravstveni delavec.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Nevrološki učinki

Zabeležili so nevrološke učinke, tudi takšne s smrtnim izidom. Med nevrološkimi učinki 3. stopnje (CTCAE različica 4.0) ali več (hudi ali smrtno nevarni), ki so se pojavili po začetku uporabe blinatumomaba, so bili encefalopatija, konvulzije, motnje govora, motnje zavesti, zmedenost in dezorientiranost ter motnje koordinacije in ravnotežja. Med bolniki, ki se jim je pojavil kakšen nevrološki učinek, je bila mediana časa do prvega učinka v prvih 2 tednih zdravljenja, večina učinkov je minila po prekinitvi zdravljenja in redki so povzročili trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom BLINCYTO.

Starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za resne nevrološke učinke, kot so kognitivne motnje, encefalopatija in zmedenost.

Bolniki z anamnezo nevroloških znakov in simptomov (kot so omotica, hipestezija, hiporefleksija, tremor, dizestezija, parestezija in okvara spomina) so imeli večji delež nevroloških učinkov (kot so tremor, omotica, stanje zmedenosti, encefalopatija in ataksija). Med temi bolniki je bila mediana časa do prvega nevrološkega učinka znotraj prvega ciklusa zdravljenja.

Malo izkušenj je pri bolnikih z anamnestično ali trenutno klinično pomembno patologijo osrednjega živčevja (npr. z epilepsijo, konvulzijami, parezo, afazijo, možgansko kapjo, hudimi poškodbami možganov, demenco, Parkinsonovo boleznijo, cerebelarno boleznijo, psihoorganskim sindromom in psihozo), ker ti bolniki niso bili vključeni v klinične študije. V tej populaciji je tveganje za nevrološke učinke morda večje. Možne koristi zdravljenja je treba skrbno pretehtati v primerjavi s tveganjem za nevrološke učinke. V primeru uporabe zdravila BLINCYTO pri takšnih bolnikih je potrebna večja previdnost.

Z blinatumomabom je le malo izkušenj pri bolnikih z dokumentirano aktivno ALL v osrednjem živčevju ali cerebrospinalni tekočini. So pa v kliničnih študijah z blinatumomabom zdravili bolnike po odpravi blastov v cerebrospinalni tekočini z zdravljenjem, usmerjenim na osrednje živčevje (npr. z intratekalno kemoterapijo). Zdravilo BLINCYTO se torej lahko uvede, ko je cerebrospinalna tekočina čista.

Pred uvedbo zdravila BLINCYTO je priporočljivo opraviti nevrološki pregled, bolnike pa klinično spremljati glede znakov in simptomov nevroloških učinkov (npr. s testom pisanja). Obvladovanje teh znakov in simptomov, tako da minejo, lahko zahteva začasno prekinitev ali trajno prenehanje uporabe zdravila BLINCYTO (glejte poglavje 4.2). V primeru konvulzij je priporočljiva sekundarna profilaksa z ustreznimi antiepileptiki (npr. z levetiracetamom).

Okužbe

Med zdravljenjem z blinatumomabom so opažali resne okužbe, vključno s sepsa, pljučnico, bakteriemijo, oportunistične okužbe in okužbe na mestu katetra; nekatere okužbe so bile smrtno nevarne in nekatere so bile smrtne. Incidenca resnih okužb je bila večja pri odraslih bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti 2 po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) kot pri bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti < 2 po ECOG. Izkušenj z zdravilom BLINCYTO pri bolnikih z aktivno, neobvladano okužbo je malo.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo BLINCYTO, je treba klinično spremljati glede znakov in simptomov okužb in jih ustrezno zdraviti. Obvladovanje okužb lahko zahteva začasno prekinitvev ali trajno prenehanje uporabe zdravila BLINCYTO (glejte poglavje 4.2).

Sindrom sproščanja citokinov in infuzijske reakcije

Med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO so poročali o sindromu sproščanja citokinov (CRS – *cytokine release syndrome*), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten (≥ 4 . stopnja) (glejte poglavje 4.8).

Med resnimi neželenimi učinki, ki so lahko znaki in simptomi sindroma sproščanja citokinov, so zvišana telesna temperatura, astenija, glavobol, hipotenzija, zvišan celokupni bilirubin in navzea; občasno so ti učinki povzročili trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. Mediana časa do pojava sindroma sproščanja citokinov je bila 2 dni. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov ali simptomov teh učinkov.

Sindrom sproščanja citokinov sta pogosto spremljala diseminirana intravaskularna koagulacija in sindrom povečane prepustnosti kapilar (npr. hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija) (glejte poglavje 4.8). Bolnike s sindromom povečane prepustnosti kapilar je treba nemudoma zdraviti.

Občasno so v okviru sindroma sproščanja citokinov poročali o sindromu hemofagocitne histiocitoze/aktivacije makrofagov.

Infuzijske reakcije se klinično lahko ne razlikujejo od manifestacij sindroma sproščanja citokinov (glejte poglavje 4.8). Infuzijske reakcije so bile na splošno hitre in so se pojavile v 48 urah po začetku infundiranja. A pri nekaterih bolnikih so se infuzijske reakcije pojavile z zakasnenim začetkom ali v poznejših ciklikih. Bolnike je treba skrbno opazovati glede infuzijskih reakcij, zlasti na začetku prvega in drugega ciklusa zdravljenja, in jih ustrezno zdraviti. Priporočljiva je uporaba antipiretika (npr. paracetamola) za znižanje zvišane telesne temperature v prvih 48 urah vsakega ciklusa. Za zmanjšanje tveganja za sindrom sproščanja citokinov je pomembno, da se zdravljenje z zdravilom BLINCYTO (1. do 7. dan 1. ciklusa) začne z začetnim odmerkom, priporočenim v poglavju 4.2.

Obvladovanje teh dogodkov lahko zahteva začasno prekinitvev ali trajno prenehanje uporabe zdravila BLINCYTO (glejte poglavje 4.2).

Sindrom lize tumorja

Med uporabo zdravila BLINCYTO so opažali sindrom lize tumorja, ki je lahko smrtno nevaren ali smrten (≥ 4 . stopnje).

Za preprečevanje in zdravljenje sindroma lize tumorja je treba med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO uporabljati ustrezne profilaktične ukrepe, med njimi agresivno hidracijo in antihiperurikemična zdravila (npr. alopurinol ali razburikazo), zlasti pri bolnikih z visoko levkocitozo ali velikim tumorskim bremenom. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov sindroma lize tumorja, vključno z delovanjem ledvic in ravnovesjem tekočin v prvih 48 urah po prvem infundiranju. V kliničnih študijah je bila incidenca sindroma lize tumorja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic večja kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic ali normalnim delovanjem ledvic. Obvladovanje

teh dogodkov lahko zahteva začasno prekinitvev ali trajno prenehanje uporabe zdravila BLINCYTO (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija in febrilna nevtropenija

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo BLINCYTO, so opažali nevtropenijo in febrilno nevtropenijo, tudi smrtno nevarne primere. Med infundiranjem zdravila BLINCYTO je treba rutinsko kontrolirati laboratorijske vrednosti (vključno s številom levkocitov in absolutnim številom nevtrofilcev, a ne le tega dvojega), zlasti v prvih 9 dneh prvega ciklusa; potrebno je ustrezno zdravljenje.

Zvišanje jetrnih encimov

Zdravljenje z zdravilom BLINCYTO je bilo povezano s prehodnimi zvišanji jetrnih encimov. Večino teh primerov so opazili v prvem tednu po začetku zdravljenja in niso zahtevali prekinitve ali prenehanja zdravljenja z zdravilom BLINCYTO (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO je treba spremljati alanin-aminotransferazo (ALT), aspartat-aminotransferazo (AST), gamaglutamil-transferazo (GGT) in celokupni bilirubin, zlasti v prvih 48 urah prvih 2 ciklusov. Obvladovanje teh dogodkov lahko zahteva začasno prekinitvev ali trajno prenehanje uporabe zdravila BLINCYTO (glejte poglavje 4.2).

Pankreatitis

V kliničnih študijah in po prihodu zdravila BLINCYTO na trg so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, poročali o pankreatitisu, ki je bil smrtno nevaren ali se je končal s smrtnim izidom. V nekaterih primerih je k pankreatitisu lahko pripomoglo zdravljenje z visokimi odmerki steroidov.

Bolnike je treba natančno kontrolirati glede znakov in simptomov pankreatitisa. Ocena bolnikov lahko obsega klinični pregled, laboratorijske preiskave amilaze v serumu in lipaze v serumu, slikovni pregled trebuha, na primer z ultrazvokom, in druge ustrezne diagnostične ukrepe. Obravnava pankreatitisa lahko zahteva začasno prekinitvev ali trajno prenehanje uporabe zdravila BLINCYTO (glejte poglavje 4.2).

Levkoencefalopatija, vključno s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO, so na magnetnoresonančnem slikanju lobanje (MRI – *magnetic resonance imaging*) opažali spremembe, ki so kazale na levkoencefalopatijo. Opažali so jih zlasti pri bolnikih, predhodno zdravljenih z obsevanjem lobanje in antilevkemično kemoterapijo (vključno z visokimi sistemskimi odmerki metotreksata ali intratekalnega citarabina). Klinični pomen teh sprememb na slikanjih ni znan.

Zaradi možnosti za pojav progresivne multifokalne levkoencefalopatije je treba bolnike spremljati glede njenih znakov in simptomov. V primeru sumljivih manifestacij razmislite o posvetu z nevrologom, MRI možganov in pregledu cerebrospinalne tekočine, glejte poglavje 4.8.

CD19-negativen recidiv

Pri bolnikih z recidivom, ki so prejeli zdravilo BLINCYTO, so poročali o CD19-negativni ALL predhodniških celic B. Pri testiranju kostnega mozga je treba posebno pozornost nameniti oceni izraženosti CD19.

Prehod iz ALL v akutno mieloično levkemijo (AML)

Pri bolnikih z recidivom, ki so prejeli zdravilo BLINCYTO, vključno s tistimi brez imunofenotipskih in/ali citogenetskih nepravilnosti ob začetni diagnozi, so redko poročali o prehodu iz ALL v AML. Vse bolnike z recidivom je treba spremljati glede prisotnosti AML.

Cepljenja

Varnost cepljenj z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO ali po njem ni raziskana. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom BLINCYTO, med zdravljenjem in do normalizacije števila limfocitov B po zadnjem ciklusu zdravljenja.

Zato ker pri novorojenčkih obstaja možnost izčrpanja celic B po izpostavljenosti blinatumomabu med nosečnostjo, je treba novorojenčke spremljati glede izčrpanja celic B in cepljenja z živimi virusnimi cepivi odložiti, dokler se število celic B pri dojenčku ne povrne v normalno območje (glejte poglavje 4.6).

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO in vsaj še 48 ur po njem (glejte poglavje 4.6).

Napake pri uporabi zdravila

Med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO so opažali napake pri uporabi zdravila. Zelo pomembno je strogo upoštevanje navodil za pripravo (vključno z navodili za rekonstitucijo in razredčenje) in dajanje, da bi bilo napak pri uporabi zdravila čim manj (vključno s prevelikim in premajhnim odmerjanjem) (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 24-urni infuziji, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Rezultati testiranj v človeških hepatocitih *in vitro* kažejo, da blinatumomab ne vpliva na aktivnost encimov CYP450.

Uvedba zdravila BLINCYTO lahko v prvih dneh zdravljenja povzroči prehodno sproščanje citokinov, ki lahko zavrejo encime CYP450. Bolnike, zdravljene z zdravili, ki so substrati CYP450 in prenašalcev ter imajo ozek terapevtski indeks, je treba med tem časom spremljati glede neželenih učinkov (npr. med uporabo varfarina) ali koncentracije zdravila (npr. med uporabo ciklosporina). Odmerek sočasno uporabljanega zdravila je treba prilagoditi, kot je potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z blinatumomabom in vsaj še 48 ur po njem (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Študij reproduktivne toksičnosti z blinatumomabom niso izvedli. V študiji razvojne toksičnosti za zarodek/plod na miših, so mišje nadomestne molekule prehajale placento in niso inducirale embriotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Pri brejih miših so opazili pričakovana izčrpanja celic B in T, vendar pri plodih niso ocenili hematoloških učinkov.

Podatkov o uporabi blinatumomaba pri nosečnicah ni.

Blinatumomaba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če možne koristi odtehtajo možna tveganja za plod.

Zaradi farmakoloških lastnosti zdravila se lahko pri novorojenčkih pričakuje izčrpanje celic B v primeru izpostavljenosti blinatumomabu med nosečnostjo. Posledično je treba novorojenčke spremljati glede izčrpanja celic B in cepljenja z živimi virusnimi cepivi odložiti, dokler se število celic B pri dojenčku ne povrne v normalno območje (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se blinatumomab/presnovki izločajo v materino mleko. Na podlagi njegovih farmakoloških lastnosti, tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Posledično, kot previdnostni ukrep, je dojenje kontraindicirano med obdobjem zdravljenja z blinatumomabom in vsaj še 48 ur po zdravljenju.

Plodnost

Študij za oceno vplivov blinatumomaba na plodnost niso izvedli. V 13-tedenskih študijah toksičnosti z mišjo nadomestno molekulo niso ugotovili neželenih učinkov na reproduktivne organe samic in samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Blinatumomab ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavijo se lahko zmedenost in dezorientiranost, motnje koordinacije in ravnotežja, tveganje za konvulzije in motnje zavesti (glejte poglavje 4.4). Zaradi možnosti za nevrološke učinke bolniki med zdravljenjem z blinatumomabom ne smejo voziti in izvajati nevarnih poklicev ali dejavnosti (kot so upravljanje vozil ali težkih ali potencialno nevarnih strojev). Bolnikom je treba povedati, da se jim lahko pojavijo nevrološki učinki.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so ugotovili v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli ALL predhodniških celic B (N = 1045).

Med najresnejšimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z blinatumomabom, so: okužbe (22,6 %), nevrološki učinki (12,2 %), nevtropenija/febrilna nevtropenija (9,1 %), sindrom sproščanja citokinov (2,7 %) in sindrom lize tumorja (0,8 %).

Najpogostejši neželeni učinki so bili: zvišana telesna temperatura (70,8 %), okužbe – patogen ni specifikiran (41,4 %), z infuzijo povezane reakcije (33,4 %), glavobol (32,7 %), siljenje na bruhanje (23,9 %), anemija (23,3 %), trombocitopenija (21,6 %), edem (21,4 %), nevtropenija (20,8 %), febrilna nevtropenija (20,4 %), driska (19,7 %), bruhanje (19,0 %), izpuščaj (18,0 %), zvišanje jetrnih encimov (17,2 %), kašelj (15,0 %), bakterijske nalezljive bolezni (14,1 %), tremor (14,1 %), sindrom sproščanja citokinov (13,8 %), levkopenija (13,8 %), zaprtje (13,5 %), znižanje imunoglobulinov (13,4 %), virusne nalezljive bolezni (13,3 %), hipotenzija (13,0 %), bolečine v hrbtu (12,5 %), mrzlica (11,7 %), bolečine v trebuhu (10,6 %), tahikardija (10,6 %), nespečnost (10,4 %), bolečina v okončini (10,1 %) in glivične nalezljive bolezni (9,6 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so prikazani neželeni učinki po organskih sistemih in kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so določene na podlagi grobih incidenčnih deležev, poročanih za vsakega od neželenih učinkov v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so imeli ALL predhodniških celic B (N = 1045). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe ^{a, b} virusne okužbe ^{a, b} okužbe – patogen ni specificiran ^{a, b}	sepsa pljučnica glivične okužbe ^{a, b}	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija anemija ¹ nevtropenija ² trombocitopenija ³ levkopenija ⁴	levkocitoza ⁵ limfopenija ⁶	limfadenopatija hematofagna histiocitoza
Bolezni imunskega sistema	sindrom sproščanja citokinov ^a	preobčutljivost	citokinski vihar
Presnovne in prehranske motnje		sindrom lize tumorja	
Psihiatrične motnje ^a	nespečnost	stanje zmedenosti dezorientiranost	
Bolezni živčevja ^a	glavobol tremor	encefalopatija afazija parestezije konvulzije kognitivna motnja okvara spomina omotica somnia hipestezija motnja v kranialnem živčevju ^b ataksija	motnja govora
Srčne bolezni	tahikardija ⁷		
Žilne bolezni	hipotenzija ⁸ hipertenzija ⁹	vročinski oblivi	sindrom povečane prepustnosti kapilar
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	dispneja produktiven kašelj respiracijska odpoved piskajoče dihanje	dispneja med naporom akutna dihalna odpoved
Bolezni prebavil	siljenje na bruhanje driska bruhanje zaprtje bolečine v trebuhu		pankreatitis ^a
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija ^{a, 10}	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji ¹¹		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu bolečine v okončini	kostne bolečine	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura ¹² mrzlica edemi ¹³	bolečina v prsih ¹⁴ bolečina	

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
Preiskave	zvišanje jetrnih encimov ^{a, 15} znižanje imunoglobulinov ¹⁶	povečanje telesne mase zvišana alkalna fosfataza v krvi	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	z infundiranjem povezane reakcije ¹⁷		

^a Dodatne informacije so navedene pod naslovom „Opis izbranih neželenih učinkov“.

^b Krovna skupina izrazov po MedDRA (MedDRA različica 23.0).

Izrazi za učinke, ki predstavljajo isti medicinski koncept ali stanje, so v zgornji preglednici razvrščeni skupaj in zabeleženi kot en neželeni učinek. Izrazi, upoštevani pri zadevnih neželenih učinkih, so navedeni spodaj:

¹ Anemija obsega anemijo in znižanje hemoglobina.

² Nevtropenija obsega nevtropenijo in zmanjšanje števila nevtrofilcev.

³ Trombocitopenija obsega zmanjšanje števila trombocitov in trombocitopenijo.

⁴ Levkopenija obsega levkopenijo in zmanjšanje števila belih krvnih celic.

⁵ Levkocitoza obsega levkocitozo in povečanje števila belih krvnih celic.

⁶ Limfopenija obsega zmanjšanje števila limfocitov in limfocitopenijo.

⁷ Tahikardija obsega sinusno tahikardijo, supraventrikularno tahikardijo, tahikardijo, atrijsko tahikardijo in ventrikularno tahikardijo.

⁸ Hipotenzija obsega znižan krvni tlak in hipotenzijo.

⁹ Hipertenzija obsega zvišan krvni tlak in hipertenzijo.

¹⁰ Hiperbilirubinemija obsega zvišanje bilirubina v krvi in hiperbilirubinemijo.

¹¹ Izpuščaj obsega eritem, izpuščaj, eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, izpuščaj na mestu katetra, pustularen izpuščaj, genitalni izpuščaj, papulozen izpuščaj in vezikularni izpuščaj.

¹² Zvišana telesna temperatura obsega zvišano telesno temperaturo in pireksijo.

¹³ Edemi obsegajo edem kostnega mozga, periorbitalni edem, edem veke, edem oči, edem ustnic, edem obraza, lokalizirane edeme, generalizirane edeme, edeme, periferne edeme, edeme na mestu infundiranja, edematozne ledvice, skrotalne edeme, genitalne edeme, pljučne edeme, laringološke edeme, angioedeme, cirkumoralne edeme in limfedeme.

¹⁴ Bolečina v prsih obsega nelagodje v prsih, bolečino v prsih, mišično-skeletno prsno bolečino in bolečino v prsih, ki ni povezana s srcem.

¹⁵ Zvišanje jetrnih encimov obsega zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje gama-glutamilttransferaze, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje rezultata testa delovanja jeter in zvišanje transaminaz.

¹⁶ Znižanje imunoglobulinov obsega znižanje imunoglobulinov G v krvi, znižanje imunoglobulinov A v krvi, znižanje imunoglobulinov M v krvi, znižanje globulinov, hipogamaglobulinemijo, hipoglobulinemijo in znižanje imunoglobulinov.

¹⁷ Z infundiranjem povezane reakcije so sestavljen izraz, ki obsega izraz z infundiranjem povezana reakcija in naslednje učinke, ki so se pojavili v prvih 48 urah po infundiranju in so trajali ≤ 2 dneva: zvišana telesna temperatura, sindrom sproščanja citokinov, hipotenzija, mialgija, akutna okvara ledvic, hipertenzija, izpuščaj, tahipneja, oteklost obraza, edem obraza in eritematozen izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevrološki učinki

V randomizirani klinični študiji faze III (N = 267) in v klinični študiji faze II z eno samo skupino (N = 189) pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO, je 66,0 % bolnikov imelo enega ali več nevroloških neželenih učinkov (vključno s psihiatričnimi motnjami), predvsem na osrednjem živčevju. Resne nevrološke neželene učinke so zabeležili pri 11,6 % bolnikov, nevrološke neželene učinke ≥ 3. stopnje pa pri 12,1 % bolnikov; najpogostejši resni neželeni učinki so bili encefalopatija, tremor, afazija in stanje zmedenosti. Večina nevroloških učinkov (80,5 %) je bilo klinično reverzibilnih in so po prekinitvi zdravljenja BLINCYTO minili. Mediana časa do prvega učinka je bila v prvih 2 tednih zdravljenja. V zgodnejši klinični študiji faze II z eno samo skupino so poročali o enem primeru encefalopatije s smrtnim izidom.

O nevroloških učinkih so poročali pri 62,2 % odraslih bolnikov z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom (N = 45). O resnih nevroloških učinkih in nevroloških učinkih ≥ 3 . stopnje so poročali pri 13,3 % odraslih bolnikov z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom.

O nevroloških učinkih so poročali pri 71,5 % odraslih MRD-pozitivnih bolnikov z ALL predhodniških celic B (N = 137), pri čemer je 22,6 % bolnikov imelo resne učinke. O učinkih ≥ 3 . stopnje so poročali pri 16,1 % in o učinkih ≥ 4 . stopnje pri 2,2 % odraslih MRD-pozitivnih bolnikov z ALL predhodniških celic B.

Za informacije o kliničnem obvladovanju nevroloških učinkov glejte poglavje 4.4.

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO, so poročali o smrtno nevarnih ali smrtnih (≥ 4 . stopnje) virusnih, bakterijskih in glivičnih okužbah. Poleg tega so v klinični študiji faze II pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom opazili reaktivacije virusnih okužb (npr. poliom (BK)). Incidenca resnih okužb je bila pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom z izhodišnim stanjem zmogljivosti 2 po ECOG večja kot pri bolnikih s stanjem zmogljivosti < 2 po ECOG. Za informacije o kliničnem obvladovanju okužb glejte poglavje 4.4.

Sindrom sproščanja citokinov

V randomizirani klinični študiji faze III (N = 267) in v klinični študiji faze II z eno samo skupino (N = 189) pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom, zdravljenimi z zdravilom BLINCYTO, je 14,7 % bolnikov imelo sindrom sproščanja citokinov. O resnih reakcijah sindroma sproščanja citokinov so poročali pri 2,4 % bolnikov z mediana časom do njihovega pojava 2 dni.

O sindromu sproščanja citokinov so poročali pri 8,9 % odraslih bolnikov z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom (N = 45), pri čemer je 2,2 % bolnikov imelo resne učinke. O učinkih ≥ 3 . ali ≥ 4 . stopnje niso poročali.

O sindromu sproščanja citokinov so poročali pri 2,9 % odraslih MRD-pozitivnih bolnikov z ALL predhodniških celic B (N = 137). O učinkih 3. stopnje so poročali pri 1,5 % in o resnih učinkih pri 1,5 % odraslih MRD-pozitivnih bolnikov z ALL predhodniških celic B; o učinkih ≥ 4 . stopnje niso poročali.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar so opazili pri enem bolniku v klinični študiji faze II pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom in pri enem bolniku v klinični študiji faze II pri odraslih MRD-pozitivnih bolnikih z ALL predhodniških celic B. Sindroma povečane prepustnosti kapilar niso opazili pri odraslih bolnikih v klinični študiji faze II pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom.

Za informacije o kliničnem obvladovanju sindroma sproščanja citokinov glejte poglavje 4.4.

Zvišanje jetrnih encimov

V randomizirani klinični študiji faze III (N = 267) in v klinični študiji faze II z eno samo skupino (N = 189) pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom, zdravljenimi z zdravilom BLINCYTO, so pri 22,4 % bolnikov poročali o zvišanju jetrnih encimov in s tem povezanimi znaki/simptomi. Resni neželeni učinki (kot so zvišanje ALT, zvišanje AST in zvišanje bilirubina v krvi) so se pojavili pri 1,5 % bolnikov, takšni neželeni učinki ≥ 3 . stopnje pa pri 13,6 % bolnikov. Mediana časa do pojava prvega učinka je bila 4 dni po uvedbi zdravljenja z zdravilom BLINCYTO.

O učinkih zvišanja jetrnih encimov so poročali pri 17,8 % odraslih bolnikov z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom (N = 45), pri čemer je 2,2 % bolnikov imelo resne učinke. O učinkih ≥ 3 . stopnje so poročali pri 13,3 % in o učinkih ≥ 4 . stopnje pri 6,7 % odraslih bolnikov z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom.

O učinkih zvišanja jetrnih encimov so poročali pri 12,4 % odraslih MRD-pozitivnih bolnikov z ALL predhodniških celic B (N = 137). O učinkih ≥ 3 . stopnje so poročali pri 8,0 % in o učinkih ≥ 4 . stopnje pri 4,4 % odraslih MRD-pozitivnih bolnikov z ALL predhodniških celic B.

Jetrni neželeni učinki so bili na splošno kratkotrajni in so hitro minili, pogosto med neprekinjenim nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom BLINCYTO.

Za informacije o kliničnem obvladovanju zvišanja jetrnih encimov glejte poglavje 4.4.

Pankreatitis

V kliničnih študijah in po prihodu zdravila BLINCYTO na trg so pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, poročali o pankreatitisu, ki je bil smrtno nevaren ali se je končal s smrtnim izidom. Mediana časa do pojava je bila 7,5 dni. Za klinično obravnavo pankreatitisa glejte poglavje 4.4.

Levkoencefalopatija, vključno s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo

Poročali so o primerih levkoencefalopatije. Bolniki, pri katerih se je izvid MRI/CT možganov skladal z levkoencefalopatijo, so imeli ob tem resne neželene učinke, med njimi stanje zmedenosti, tremor, kognitivno motnjo, encefalopatijo in konvulzije. Kljub možnosti za pojav progresivne multifokalne levkoencefalopatije pa v kliničnih študijah niso poročali o potrjenem primeru multifokalne levkoencefalopatije.

Pediatrična populacija

Zdravilo BLINCYTO so ocenili pri pediatričnih bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B v študiji povečevanja/vrednotenja odmerkov faze I/II z eno samo skupino (MT103-205), pri kateri so zdravili 70 pediatričnih bolnikov starih od 7 mesecev do 17 let po priporočeni shemi odmerjanja.

Najpogosteje poročani resni neželeni učinki so bili pireksija (11,4 %), febrilna nevtropenija (11,4 %), sindrom sproščanja citokinov (5,7 %), sepsa (4,3 %), s pripomočkom povezana okužba (4,3 %), preveliko odmerjanje (4,3 %), konvulzija (2,9 %), dihalna odpoved (2,9 %), hipoksija (2,9 %), pljučnica (2,9 %) in odpoved več organov (2,9 %).

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih. Neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje (≥ 10 % razlika) pri pediatrični populaciji kot pri odrasli populaciji, so bili anemija, trombocitopenija, levkopenija, pireksija, z infuzijo povezane reakcije, povečanje telesne mase in hipertenzija.

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov sta bili podobni pri različnih pediatričnih podskupinah (spol, starost in geografska regija).

Med uporabo odmerka, večjega od priporočenega odmerka, so v študiji MT103-205 zabeležili smrten primer srčnega popuščanja v okviru smrtno nevarnega sindroma sproščanja citokinov in sindroma lize tumorja, glejte poglavje 4.4.

Zdravilo BLINCYTO so ocenili tudi pri pediatričnih bolnikih s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem v randomizirani, nadzorovani, odprti študiji faze III (20120215), pri kateri so zdravili 54 bolnikov, starih od 1 do 18 let, po priporočeni shemi odmerjanja za prvi recidiv

ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem. Varnostni profil zdravila BLINCYTO v študiji 20120215 je skladen s profilom pri proučevani pediatrični populaciji z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B.

Druge posebne populacije

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je izkušenj z zdravilom BLINCYTO malo. Na splošno je bila varnost zdravljenja z zdravilom BLINCYTO pri starejših bolnikih (≥ 65 let) podobna kot pri mlajših od 65 let. Lahko pa so starejši bolniki dovzetnejši za resne nevrološke učinke, kot so kognitivna motnja, encefalopatija in zmedenost.

Starejši MRD-pozitivni bolniki z ALL, zdravljeni z zdravilom BLINCYTO, imajo lahko povečano tveganje za hipogamaglobulinemijo v primerjavi z mlajšimi bolniki. Priporočljivo je, da se pri starejših bolnikih med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO spremlja ravni imunoglobulinov.

Varnost zdravila BLINCYTO pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni raziskana.

Imunogenost

V kliničnih študijah odraslih bolnikov z ALL, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO, je imelo pozitiven izvid protiteles proti blinatumomabu manj kot 2 % bolnikov. Izmed bolnikov, pri katerih so se razvila protitelesa proti blinatumomabu, je imela večina *in vitro* nevtralizacijsko aktivnost. V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL, zdravljenih z blinatumomabom, niso zaznali protiteles proti blinatumomabu.

Nastajanje protiteles proti blinatumomabu lahko vpliva na farmakokinetiko zdravila BLINCYTO.

Na splošno, celota vseh kliničnih dokazov podpira ugotovitev, da protitelesa proti blinatumomabu ne pomenijo nikakršnega kliničnega vpliva na varnost ali učinkovitost zdravila BLINCYTO.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zabeleženi so bili primeri prevelikega odmerjanja, vključno z enim bolnikom, ki je prejel 133-kraten priporočeni terapevtski odmerek zdravila BLINCYTO, apliciran v kratkem času. Prevelika odmerjanja so povzročila neželene učinke, ki so se skladali z učinki, opaženimi med uporabo priporočenega terapevtskega odmerka. Med njimi so bili zvišana telesna temperatura, tresenje in glavobol. V primeru prevelikega odmerjanja je treba infundiranje začasno prekiniti, bolnika pa spremljati. Ponovna uvedba zdravila BLINCYTO v pravilnem terapevtskem odmerku pride v poštev, ko vsi toksični učinki minejo, in se ne sme začeti prej kot 12 ur po prekinitvi infundiranja (glejte poglavje 4.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX07.

Mehanizem delovanja

Blinatumomab je bispecifičen T-celični povezovalac, molekula, ki se specifično veže na CD19, izražen na površini celic z izvorom v liniji B, ter na CD3, izražen na površini celic T. Aktivira endogene celice T, in sicer tako, da poveže CD3 v receptorskem kompleksu celic T (TCR) s CD19 na benignih in malignih celicah B. Protitumorska aktivnost imunoterapije z blinatumomabom ni odvisna od specifičnega TCR na celicah T in tudi ne od peptidnih antigenov, ki jih predstavijo rakave celice, temveč je po svoji naravi poliklonska in neodvisna od molekul humanega levkocitnega antigena (HLA) na ciljnih celicah. Blinatumomab posreduje nastanek citolitične sinapse med celico T in tumorsko celico in sprosti proteolitične encime, ki uničijo tako proliferirajoče kot mirujoče ciljne celice. Blinatumomab povezujejo s prehodnim porastom celičnih adhezijskih molekul, nastajanjem citolitičnih beljakovin, sproščanjem vnetnih citokinov in proliferacijo celic T ter povzročanjem odstranitve celic CD19+.

Farmakodinamični učinki

Pri proučevanih bolnikih so opažali konsistentne imunofarmakodinamične odzive. Med kontinuiranim intravenskim infundiranjem v obdobju 4 tednov so bile značilnosti farmakodinamičnega odziva aktivacija in začetna redistribucija celic T, hitro izčrpanje perifernih celic B in prehodno zvišanje citokinov.

Redistribucija perifernih celic T (tj. adhezija celic T na žilni endotelij in/ali transmigracija v tkiva) se je pojavila po začetku infundiranja blinatumomaba ali povečanju odmerka. Število celic T se je uvidoma v 1 do 2 dneh zmanjšalo, nato pa se je pri večini bolnikov v 7 do 14 dneh vrnilo na izhodiščno. Pri nekaj bolnikih so opazili povečanje števila celic T nad izhodiščno število (ekspanzija celic T).

Število perifernih celic B se je med zdravljenjem z odmerkoma $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ ali $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dan}$ pri večini bolnikov hitro zmanjšalo na nezaznavno raven. Med 2-tedenskim obdobjem brez zdravljenja med ciklusi zdravljenja niso opazili porasta števila perifernih celic B. Nepopolno izčrpanje celic B se je pojavilo pri odmerkih $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ in $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ in pri maloštevilnih neodzivnih bolnikih pri večjih odmerkih.

Perifernih limfocitov pri pediatričnih bolnikih niso merili.

Merili so citokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α in IFN- γ ; najbolj so se zvišali IL-6, IL-10 in IFN- γ . V prvih 2 dneh po začetku infundiranja blinatumomaba so opažali prehodno zvišanje citokinov. Zvišana koncentracija citokinov se je med infundiranjem vrnila na izhodiščno v 24 do 48 urah. Med nadaljnjimi ciklusi zdravljenja se je zvišanje citokinov pojavilo pri manj bolnikih in z manjšo izrazitostjo kot v uvodnih 48 urah prvega ciklusa zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Recidivna ali refraktarna ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom

V spodaj opisanih kliničnih študijah faze II in faze III je bilo zdravilo BLINCYTO izpostavljenih skupaj 456 bolnikov, starih ≥ 18 let, z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B.

Varnost in učinkovitost zdravljenja BLINCYTO v primerjavi s standardno kemoterapijo so ocenili v randomizirani, multicentrični študiji faze III z odprtim načrtom zdravljenja (TOWER). Za vključitev so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let in s stanjem ECOG ≤ 2 , ki so imeli recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B ($> 5\%$ blastov v kostnem mozgu in bodisi recidiv kadar koli po alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic, nezdravljen prvi recidiv s trajanjem prve remisije < 12 mesecev ali so bili odporni proti zadnjemu zdravljenju).

Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje zdravila BLINCYTO ali na eno od 4 vnaprej določenih shem standardne temeljne kemoterapije po izbiri raziskovalca. Randomizacija je bila stratificirana glede na starost (starost < 35 let ali ≥ 35 let), predhodno reševalno zdravljenje (da ali ne) in predhodno alogensko presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT – *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*) (da ali ne), kot so bili ugotovljeni tedaj, ko je bolnik podal privolitev. Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med obema skupinama dobro uravnotežene (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji faze III (TOWER)

Značilnost	Zdravilo BLINCYTO (N = 271)	Standardna kemoterapija (N = 134)
Starost		
Mediana, leta (najmanjša in največja vrednost)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Povprečje, leta (standardni odklon)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 let, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Predhodno reševalno zdravljenje		
0	164 (60,5)	80 (59,7)
1	114 (42,1)	65 (48,5)
≥ 2	91 (33,6)	43 (32,1)
Predhodna alloHSCT	66 (24,3)	26 (19,4)
Predhodna alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Stanje ECOG – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Status odpornosti – n (%)		
Primarno odporni	46 (17,0)	27 (20,1)
Odporni proti reševalnemu zdravljenju	87 (32,1)	34 (25,4)
Največji delež centralnih/lokalnih blastov v kostnem mozgu – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSCT = alogenska presaditev hematopoetskih matičnih celic

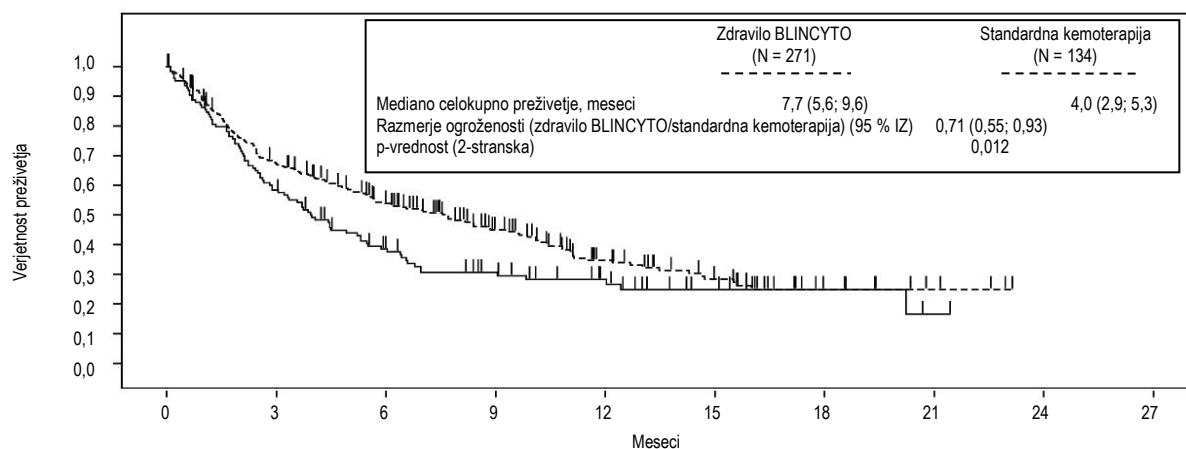
Zdravilo BLINCYTO so uporabljali v kontinuirani intravenski infuziji. V prvem ciklusu je bil začetni odmerek 9 µg/dan 1. teden in nato 28 µg/dan preostale 3 tedne. Ciljni odmerek 28 µg/dan so v 2. in nadaljnjih ciklusih uporabljali od 1. dne vsakega ciklusa. V primeru neželenih učinkov je bilo odmerek mogoče prilagoditi. Med 267 bolniki, ki so prejeli zdravilo BLINCYTO, je bilo povprečno število dokončanih ciklusov zdravljenja 2,0; med 109 bolniki, ki so prejeli standardno kemoterapijo, je bilo povprečno število ciklusov zdravljenja 1,3.

Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje (OS – *overall survival*). Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini s standardno kemoterapijo 4,0 mesece (95 % IZ: 2,9; 5,3) in v skupini z zdravilom BLINCYTO 7,7 meseca (95 % IZ: 5,6; 9,6). Razmerje ogroženosti (95 % IZ) med terapevtskima skupinama je bilo 0,71 (0,55; 0,93) v korist zdravila BLINCYTO in se je kazalo z 29 % zmanjšanjem deleža ogroženosti v skupini z zdravilom BLINCYTO (p-vrednost = 0,012 (stratificirani log-rank test)), glejte sliko 1. Konsistentnost rezultatov celokupnega preživetja se je izkazala v podskupinah po randomizacijskih faktorjih.

Konsistentne rezultate so opazili po krnitvi ob času HSCT; mediana celokupnega preživetja, krnjena ob času HSCT, je bila v skupini z zdravilom BLINCYTO 6,9 meseca (95 % IZ: 5,3; 8,8) in v skupini s standardnim zdravljenjem 3,9 meseca (95 % IZ: 2,8 do 4,9) (razmerje ogroženosti 0,66; 95 % IZ: 0,50; 0,88, p-vrednost = 0,004). Stopnja umrljivosti po alloHSCT med vsemi odzivnimi bolniki, ki niso prejeli antilevkemičnega zdravljenja, je bila 10/38 (26,3 %, 95 % IZ: 13,4; 43,1) v skupini z zdravilom BLINCYTO in 3/12 (25 %, 95 % IZ: 5,5; 57,2) v skupini s standardnim zdravljenjem; ta stopnja umrljivosti po 100 dneh po alloHSCT pa je bila 4/38 (12,4 %, 95 % IZ: 4,8 %; 29,9 %) v skupini z

zdravilom BLINCYTO in 0/12 (0 %, 95 % IZ: ni ocenljivo) v skupini s standardnim zdravljenjem. Rezultati učinkovitosti drugih ključnih opazovanih dogodkov v študiji so povzeti v preglednici 4.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



Število preiskovancev, izpostavljenih tveganju	----- Zdravilo BLINCYTO — Standardna kemoterapija									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Zdravilo BLINCYTO	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Standardna kemoterapija	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Krnjenje preiskovancev je označeno z navpično črto |.

GRH0488SL v1

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so imeli recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom (TOWER)

	Zdravilo BLINCYTO (N = 271)	Standardna kemoterapija (N = 134)
Popolna remisija (CR – Complete Remission)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRI ^c , n (%) [95 % IZ]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Razlika med zdravljenjema [95 % IZ]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-vrednost	< 0,001	
CR, n (%) [95 % IZ]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Razlika med zdravljenjema [95 % IZ]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-vrednost	< 0,001	
Preživetje brez dogodkov^d		
6-mesečna ocena % [95 % IZ]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-mesečna ocena % [95 % IZ]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
Razmerje ogroženosti [95 % IZ]	0,55 (0,43; 0,71)	
Trajanje hematološkega odziva		
Mediana časa do dogodka [95 % IZ]		
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 odziv za CR/CRh[*]/CRI		
Bolniki, ocenljivi za MRD (%) [95 % IZ] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Trajanje MRD odziva		
Mediana časa do dogodka [95 % IZ]	4,5 mesecev (3,6; 9,0)	3,8 mesecev (1,9; 19,0)

	Zdravilo BLINCYTO (N = 271)	Standardna kemoterapija (N = 134)
AlloHSCT po izhodišču		
Vsi preiskovanci	65 (24)	32 (23,9)
Hematološko odzivni bolniki (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Čas do alloHSCT med vsemi bolniki s presaditvijo Mediana časa do dogodka (interkvartilni obseg)	3,7 mesecev (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 mesecev (2,6; 4,3) (N = 32)
Čas do alloHSCT med odzivnimi bolniki CR/CRh*/CRi Mediana časa do dogodka [95 % IZ] (ocena KM)	11,3 mesecev (5,2; NO) (N = 119)	3,6 mesecev (2,3; 7,2) (N = 33)
100-dnevna umrljivost po alloHSCT		
n/N (%), [95 % IZ]	4/38, 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12, 0,0 % (0,0; NO)

^a CR je bila opredeljena kot ≤ 5 % blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in popolno okrevanje periferne krvne slike (trombociti $> 100\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 1000 /mikroliter).

^b CRh* (popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem) je bila opredeljena kot ≤ 5 % blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in delno okrevanje periferne krvne slike (trombociti $> 50\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 500 /mikroliter).

^c CRi (popolna remisija z nepopolnim hematološkim okrevanjem) je bila opredeljena kot ≤ 5 % blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in z nepopolnim okrevanjem periferne krvne slike (trombociti $> 100\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 1000 /mikroliter).

^d Čas preživetja brez dogodkov (EFS – *Event-Free Survival*) je bil izračunan kot čas od randomizacije do datuma ocene bolezni, ki je pokazala recidiv po doseženi CR/CRh*/CRi, ali do smrti, kar se je zgodilo prej. Pri preiskovancih, ki v 12 tednih po začetku zdravljenja niso dosegli CR/CRh*/CRi, je zdravljenje veljalo za neuspešno in takšnim preiskovancem je bila dodeljena trajanje EFS 1 dan.

^e Odziv MRD (MRD – Minimum Residual Disease) je bil opredeljen kot MRD glede na PCR ali pretočno citometrijo $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Bolniki, ki so dosegli CR/CRh*/CRi in so bili po izhodišču ocenljivi za MRD.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V tej študiji z odprtim načrtom zdravljenja so z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQoL – *Health related quality of life*) po navedbi bolnikov merili z vprašalnikom o kakovosti življenja EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*). V post hoc analizi občutljivosti je zdravilo BLINCYTO v primerjavi s standardnim zdravljenjem dosledno podaljšalo čas do klinično pomembnega poslabšanja HRQoL (poslabšanje za ≥ 10 točk od izhodišča) za celotno zdravstveno stanje [mediana vrednosti za zdravilo BLINCYTO v primerjavi s standardnim zdravljenjem: 8,1 meseca v primerjavi z 1,0 mesec, razmerje ogroženosti = 0,60 (95 % IZ = 0,42; 0,85)], funkcijske lestvice, lestvice simptomov in posamezne postavke. Ker rezultati z zdravjem povezane kakovosti življenja temeljijo na post hoc analizi občutljivosti, je treba rezultate interpretirati previdno.

Zdravilo BLINCYTO so ocenili tudi v odprti, multicentrični študiji faze II z eno samo skupino s 189 bolniki (MT103-211). Za vključitev so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let, ki so imeli recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom (recidiv s trajanjem prve remisije ≤ 12 mesecev med prvim rešilnim, ali recidiv ali refraktarnost po prvem rešilnem zdravljenju, ali recidiv v 12 mesecih po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic ter ≥ 10 % blastov v kostnem mozgu).

Premedikacija, odmerek zdravila BLINCYTO na ciklus zdravljenja in pot uporabe so bili enaki kot v študiji faze III. Bolniki so v skladu s smernicami ustanove ali države v obdobju 1 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom BLINCYTO prejeli obvezno premedikacijo z intratekalnim režimom kot profilakso za cerebrospinalno tekočino. Zdravilo BLINCYTO so uporabljali v kontinuirani intravenski infuziji. V prvem ciklusu je bil začetni odmerek 9 μ g/dan 1. teden in nato 28 μ g/dan preostale 3 tedne.

Ciljni odmerek 28 µg/dan so v 2. in nadaljnjih ciklikih uporabljali od 1. dne vsakega ciklusa. V primeru neželenih učinkov je bilo mogoče odmerke prilagoditi. Zdravljena populacija je obsegala 189 bolnikov, ki so dobili vsaj 1 infuzijo zdravila BLINCYTO; povprečno število ciklusov na bolnika je bilo 1,6. Bolniki, ki so se odzvali na zdravilo BLINCYTO, a se jim je pozneje pojavil recidiv, so imeli možnost ponovnega zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. Mediana starosti zdravljenih bolnikov je bila 39 let (razpon: od 18 do 79 let, 25 bolnikov je bilo starih ≥ 65 let), 64 od 189 (33,9 %) jih je imelo pred zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO opravljeno presaditev krvotvornih matičnih celic in 32 od 189 (16,9 %) jih je dobivalo več kot 2 predhodni rešilni zdravljenji.

Primarni opazovani dogodek je bil delež popolna remisija/popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem (CR/CRh*) v 2 ciklikih zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. Enainosemdeset od 189 (42,9 %) bolnikov je doseglo CR/CRh* v prvih 2 ciklikih zdravljenja in večina odzivov (64 od 81) se je pojavila v 1. ciklusu zdravljenja. V starejši populaciji (starost ≥ 65 let) je 11 od 25 bolnikov (44,0 %) doseglo CR/CRh* v prvih 2 ciklikih zdravljenja (glejte poglavje 4.8 za informacije o varnosti pri starejših osebah). Štirje bolniki so dosegli CR med konsolidacijskimi cikliki, tako da je bil kumulativni delež CR 35,4 % (67/189, 95 % IZ: 28,6-42,7 %). Dvaintridesetim od 189 (17 %) bolnikov so opravili alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic med CR/CRh*, doseženo z zdravilom BLINCYTO (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so imeli recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom (MT103-211)

	n (%) n = 189	95 % IZ
Popolna remisija (CR) ¹ /popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem (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 %]
Hipoplastičen ali aplastičen kostni mozeg brez blastov ³	17 (9,0 %)	[5,3 %–14,0 %]
Delna remisija ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 %–6,1 %]
Preživetje brez recidiva ⁵ pri CR/CRh*	5,9 mesecev	[4,8 do 8,3 mesecev]
Celokupno preživetje	6,1 mesecev	[4,2 do 7,5 mesecev]

¹ Popolna remisija (CR) je bila opredeljena kot ≤ 5 % blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in popolno okrevanje periferne krvne slike (trombociti $> 100\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 1000 /mikroliter).

² Popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem (CRh*) je bila opredeljena kot ≤ 5 % blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in z delnim okrevanjem periferne krvne slike (trombociti $> 50\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 500 /mikroliter).

³ Hipoplastičen ali aplastičen kostni mozeg brez blastov je bil opredeljen kot ≤ 5 % blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in z nezadostnim okrevanjem periferne krvne slike: trombociti $\leq 50\ 000$ /mikroliter in/ali absolutno število nevtrofilcev ≤ 500 /mikroliter.

⁴ Delna remisija je bila opredeljena kot 6 do 25 % blastov v kostnem mozgu in vsaj 50 % zmanjšanje od izhodišča.

⁵ Recidiv je bil opredeljen kot hematološki recidiv (več kot 5 % blastov v kostnem mozgu po CR) ali recidiv zunaj kostnega mozga.

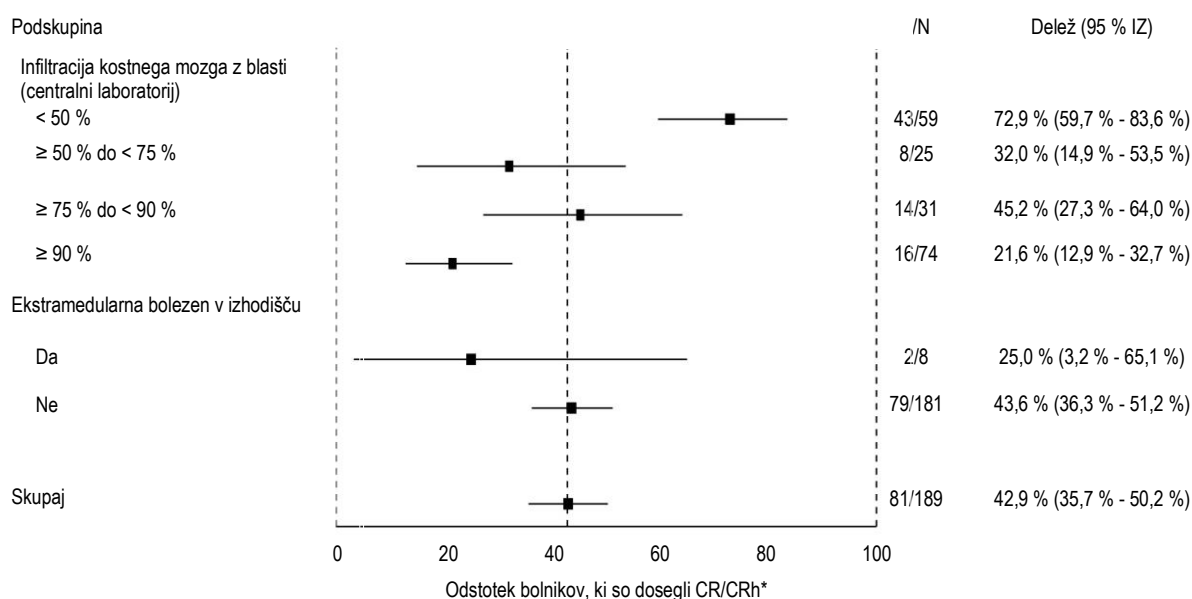
V vnaprej opredeljeni eksploratorni analizi je imelo 60 od 73 bolnikov z minimalno rezidualno boleznijo, ki so bili primerni za analizo in so imeli CR/CRh* (82,2 %), tudi odziv minimalne rezidualne bolezni (opredeljen kot minimalna rezidualna bolezen s PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Bolniki s predhodno alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic so imeli podobne deleže odzivov kot tisti brez nje, starejši bolniki so imeli podobne deleže odzivov kot mlajši in deleži remisij se niso bistveno razlikovali glede na število linij predhodnega rešilnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so imeli ob presejanju ekstramedularno bolezen brez prizadetosti osrednjega živčevja/brez prizadetosti testisov (opredeljeno kot vsaj 1 sprememba velikosti $\geq 1,5$ cm) (N = 8/189), je bil delež kliničnih odzivov manjši (25 % [95 % IZ: 3,2-65,1]) kot pri bolnikih brez znakov ekstramedularne bolezni (N = 181, 43,6 % [95 % IZ: 36,3-51,2]) (glejte sliko 2).

Tudi bolniki z največjim tumorskim bremenom, merjenim kot izhodiščni odstotek blastnih celic v kostnem mozgu (≥ 90 %), so dosegli klinično pomemben odziv z deležem CR/CRh* 21,6 % (95 % IZ 12,9-32,7) (glejte sliko 2). Bolniki z majhnim tumorskim bremenom (< 50 %) so se na zdravljenje z zdravilom BLINCYTO odzvali najboljše in so imeli delež CR/CRh* 72,9 % (95 % IZ: 59,7-83,6).

Slika 2. Drevesni diagram deleža CR/CRh* v prvih 2 ciklikih v študiji MT103-211 (nabor za primarno analizo)



n = število bolnikov, ki so v opredeljeni podskupini v prvih 2 ciklikih zdravljenja dosegli CR ali CRh*.
N = celotno število bolnikov v opredeljeni podskupini.

Podatki so omejeni pri bolnikih, ki imajo ALL s poznim prvim recidivom predhodniških celic B, definiran kot recidiv, ki se pojavi več kot 12 mesecev po prvi remisiji ali več kot 12 mesecev po presaditvi krvotvornih matičnih celic v prvi remisiji. V kliničnih študijah faze II je 88,9 % (8/9) bolnikov s poznim prvim recidivom, kot je definiran v individualnih študijah, doseglo CR/CRh* med prvima 2 cikliki zdravljenja, 62,5 % (6/9) jih je doseglo odziv minimalne rezidualne bolezni, in 37,5 % (3/9) jih je po zdravljenju z zdravilom BLINCYTO opravilo alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic. Mediana celokupnega preživetja je bila 17,7 mesecev (95 % IZ: 3,1–ni ocenljivo).

V randomizirani, odprti, multicentrični študiji faze III (TOWER) je 70 % (7/10) bolnikov po presaditvi s poznim prvim recidivom, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO, v primerjavi z 20 % (1/5) bolnikov, zdravljenih s standardno kemoterapijo, doseglo CR/CRh* v prvih 2 ciklikih zdravljenja. Petdeset odstotkov (5/10), v primerjavi z 0 % (0/5), jih je doseglo MRD odziv in 20 % (2/10), v primerjavi s 40 % (2/5), jih je po zdravljenju opravilo alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic. Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini z zdravilom BLINCYTO 15,6 mesecev (95 % IZ: 5,5–ni ocenljivo) in v skupini s standardno kemoterapijo 5,3 mesecev (95 % IZ: 1,1–ni ocenljivo).

Recidivna ali refraktarna ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom pri odraslih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO sta bili ocenjeni v odprti, multicentrični študiji faze II z eno samo skupino (ALCANTARA). Za vključitev so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let, ki so imeli ALL predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom z recidivom ali refraktarnostjo na

vsaj 1 zaviralec tirozin kinaze (TKI) druge ali poznejše generacije ALI z intoleranco na TKI druge generacije in intoleranco ali refraktarnost na imatinib mesilat.

Zdravilo BLINCYTO so uporabljali v kontinuirani intravenski infuziji. V prvem ciklusu je bil začetni odmerek 9 µg/dan 1. teden in nato 28 µg/dan preostale 3 tedne. Odmerek 28 µg/dan so v 2. in nadaljnjih ciklikih uporabljali od 1. dne vsakega ciklusa. V primeru neželenih učinkov je bilo odmerek mogoče prilagoditi. Zdravljena populacija je obsegala 45 bolnikov, ki so dobili vsaj eno infuzijo zdravila BLINCYTO; povprečno število ciklusov zdravljenja je bilo 2,2 (glejte preglednico 6 za demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov).

Preglednica 6. Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji faze II (ALCANTARA)

Značilnost	Zdravilo BLINCYTO (N = 45)
Starost	
Mediana, leta (najmanjša in največja vrednost)	55 (23; 78)
Povprečje, leta (standardni odklon)	52,8 (15)
≥ 65 let in < 75 let, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 let, n (%)	2 (4,4)
Moški, n (%)	24 (53,3)
Rasa, n (%)	
Azijska	1 (2,2)
Črna (ali afroameriška)	3 (6,7)
Druga	2 (4,4)
Bela	39 (86,7)
Anamneza recidivov, n (%)	
Predhodno zdravljenje s TKI ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Predhodno reševalno zdravljenje	31 (61,9)
Predhodna alloHSCT ^b	20 (44,4)
Blasti v kostnem mozgu ^c , n (%)	
≥ 50 % do < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Število bolnikov z neuspešnim zdravljenjem s ponatinibom = 23 (51,1 %)

^b alloHSCT = alogenska presaditev hematopoetskih matičnih celic

^c Centralno ocenjeno

Primarni opazovani dogodek je bil delež CR/CRh* v 2 ciklikih zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. Šestnajst od 45 (35,6 %) bolnikov je doseglo CR/CRh* v prvih 2 ciklikih zdravljenja. Od 16 bolnikov, ki so dosegli CR/CRh* v prvih 2 ciklikih, je 12 od 14 (85,7 %) bolnikov s CR in 2 od 2 (100 %) bolnikov s CRh* doseglo tudi popoln MRD odziv (glejte preglednico 7).

Dva bolnika sta dosegla CR med nadaljnjimi cikliki, tako da je bil kumulativni delež CR 35,6 % (16 od 45; 95 % IZ: 21,9–51,2). Petim od 16 (31,3 %) bolnikov so opravili alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic med CR/CRh*, doseženo z zdravilom BLINCYTO.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so imeli recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo (ALL) predhodniških celic B s pozitivnim Philadelphia kromosomom (ALCANTARA)

	N = 45
Popolna remisija (CR) ^a /popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem (CRh*) ^b , n (%) [95 % IZ]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]

	N = 45
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^c (brez CRh*), n (%) [95 % IZ]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Hipoplastičen ali aplastičen kostni mozeg brez blastov (brez CRi) ^d , n (%) [95 % IZ]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Delna remisija ^e , n (%) [95 % IZ]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Popoln MRD odziv ^f , n (%) [95 % IZ]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Mediana preživetja brez recidiva ^g (RFS – <i>Relapse Free Survival</i>) za CR/CRh* [95 % IZ]	6,7 meseca [4,4 do NO ^h]
Mediana celokupnega preživetja [95 % IZ]	7,1 meseca [5,6 do NO ^h]

^a Popolna remisija (CR) je bila opredeljena kot $\leq 5\%$ blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in s popolnim okrevanjem periferne krvne slike (trombociti $> 100\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 1000 /mikroliter).

^b Popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem (CRh*) je bila opredeljena kot $\leq 5\%$ blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in z delnim okrevanjem periferne krvne slike (trombociti $> 50\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 500 /mikroliter).

^c CRi (popolna remisija z nepopolnim hematološkim okrevanjem) je bila opredeljena kot $\leq 5\%$ blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in z nepopolnim okrevanjem periferne krvne slike (trombociti $> 100\ 000$ /mikroliter in absolutno število nevtrofilcev > 1000 /mikroliter).

^d Hipoplastičen ali aplastičen kostni mozeg brez blastov je bil opredeljen kot $\leq 5\%$ blastov v kostnem mozgu, brez znakov bolezni in z nezadostnim okrevanjem periferne krvne slike: trombociti $\leq 50\ 000$ /mikroliter in/ali absolutno število nevtrofilcev ≤ 500 /mikroliter.

^e Delna remisija je bila opredeljena kot 6 do 25 % blastov v kostnem mozgu in vsaj 50 % zmanjšanje od izhodišča.

^f Popoln MRD odziv je bil opredeljen kot odsotnost zaznavne MRD, potrjena s preiskavo z minimalno občutljivostjo 10^{-4} .

^g Recidiv je bil opredeljen kot hematološki recidiv (več kot 5 % blastov v kostnem mozgu po CR) ali recidiv zunaj kostnega mozga.

^h NO = ni ocenljivo.

Tudi bolniki z večjim tumorskim bremenom, merjenim kot izhodiščni odstotek blastnih celic v kostnem mozgu ($\geq 50\%$), so dosegli klinično pomemben odziv z deležem CR/CRh* 26,5 % (95 % IZ: 12,9–44,4). Bolniki z majhnim tumorskim bremenom ($< 50\%$) so se na zdravljenje z zdravilom BLINCYTO odzvali najboljše in so imeli delež CR/CRh* 63,6 % (95 % IZ: 30,8–89,1). Pri bolnikih z visokim številom perifernih belih krvnih celic ($\geq 3,0 \times 10^9/l$) je bil delež odziva 27,3 % (95 % IZ: 10,7–50,2), medtem ko je bil odstotek odziva pri bolnikih z nižjim številom belih krvnih celic ($< 3,0 \times 10^9/l$) 43,5 % (95 % IZ: 23,2–65,5).

Učinki zdravljenja pri ocenljivih podskupinah (npr. stanje mutacije, število predhodnih zdravljenj s TKI, stanje predhodne presaditve krvotvornih matičnih celic in recidiv brez predhodne presaditve krvotvornih matičnih celic) so bili na splošno skladni z rezultati v vsej populaciji. Bolniki z mutacijo T315I, drugimi mutacijami ali dodatnimi citogenetskimi nepravilnostmi so se odzvali s podobnim deležem kot tisti, ki niso imeli teh mutacij ali nepravilnosti.

MRD-pozitivna ALL predhodniških celic B

Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO pri odraslih MRD-pozitivnih bolnikih z ALL predhodniških celic B sta bili ocenjeni v odprti, multicentrični študiji faze II z eno samo skupino (BLAST). Za vključitev so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let, brez predhodne presaditve krvotvornih matičnih celic, ki so prejeli vsaj 3 bloke standardnega indukcijskega zdravljenja ALL, so bili v popolni hematološki remisiji (opredeljeno kot $< 5\%$ blastov v kostnem mozgu, absolutno število nevtrofilcev ≥ 1000 /mikroliter, trombociti $\geq 50\ 000$ /mikroliter in raven hemoglobina ≥ 90 g/l) ter so imeli molekularno odpoved ali molekularni recidiv (opredeljeno kot MRD $\geq 10^{-3}$), glejte preglednico 8. Ob presejanju so stanje MRD določili iz aspiracij kostnega mozga z uporabo pretočne citometrije ali verižne reakcije s polimerazo (PCR) pri minimalni občutljivosti 10^{-4} na podlagi vrednotenja centrov, vključenih v študijo. Naknadno je centralni laboratorij potrdil vrednosti MRD s PCR. Pri končni interpretaciji rezultatov MRD so bile upoštevane smernice združenja EuroMRD.

Preglednica 8. Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji MRD (BLAST)

Značilnost	Zdravilo BLINCYTO (N = 116)
Starost	
Mediana, leta (najmanjša in največja vrednost)	45 (18; 76)
Povprečje, leta (standardni odklon)	44,6 (16,4)
≥ 65 let, n (%)	15 (12,9)
Moški, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Azijska	1 (0,9)
Druga (mešana)	1 (0,9)
Bela	102 (87,9)
Neznana	12 (10,3)
Anamneza recidivov, n (%)	
Bolniki v prvi CR	75 (64,7)
Bolniki v drugi CR	39 (33,6)
Bolniki v tretji CR	2 (1,7)
Vrednost MRD v izhodišču*, n (%)	
≥ 10 ⁻¹ in < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² in < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ in < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Pod spodnjo mejo količinske določljivosti	5 (4,3)
Ni znano	2 (1,7)

* Centralno ocenjeno s preiskavo z minimalno občutljivostjo 10⁻⁴

Zdravilo BLINCYTO so uporabljali v kontinuirani intravenski infuziji. Bolniki so zdravilo BLINCYTO prejeli v stalnem odmerku 15 µg/m²/dan (enakovredno priporočenemu odmerku 28 µg/dan) v vseh ciklikih zdravljenja. Bolniki so dobili do 4 cikluse zdravljenja. V primeru neželenih učinkov je bilo odmerke mogoče prilagoditi. Zdravljena populacija je obsegala 116 bolnikov, ki so dobili vsaj eno infuzijo zdravila BLINCYTO; povprečno število dokončanih ciklov zdravljenja je bilo 1,8 (razpon: od 1 do 4).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli popoln MRD odziv v enem ciklusu zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. Osemindeset od 113 (77,9 %) bolnikov, ki so bili primerni za analizo, je doseglo popoln MRD odziv po enem ciklusu zdravljenja; glejte preglednico 9. Dva bolnika sta dosegla popoln MRD odziv z 1 dodatnim ciklusom zdravljenja z zdravilom BLINCYTO. Deleži MRD odzivov po starosti in vrednosti MRD pri podskupinah v izhodišču so bili skladni z rezultati v vsej populaciji. Pri bolnikih z ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom je bilo preživetje brez recidiva pri 18 mesecih, krnjeno ob presaditvi krvotvornih matičnih celic ali kemoterapiji po zdravljenju z zdravilom BLINCYTO, je bilo 54 % (33 %, 70 %). Preživetje brez recidiva pri 18 mesecih brez krnjenja ob presaditvi krvotvornih matičnih celic ali kemoterapiji po zdravljenju z zdravilom BLINCYTO, je bilo 53 % (44 %, 62 %).

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so imeli MRD-pozitivno ALL predhodniških celic B (BLAST)

Popoln MRD odziv ^a , n/N (%), [95 % IZ]	88/113 ^b (77,9) [69,1–85,1]
≥ 65 let	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Bolniki v prvi CR	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Bolniki v drugi CR	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Bolniki v tretji CR	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Trajanje popolnega MRD odziva [95 % IZ]	17,3 mesecev [12,6–23,3]

^a Popoln MRD odziv je bil opredeljen kot odsotnost zaznavne MRD, potrjena s preiskavo z minimalno občutljivostjo 10^{-4} .

^b Sto trinajst bolnikov (97,4 %; 113/116) je bilo vključenih v nabor za celovito analizo primarnega opazovanega dogodka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO v primerjavi s standardno konsolidacijsko kemoterapijo so ocenili v randomizirani, nadzorovani, odprti, multicentrični študiji (20120215). Za vključitev so bili primerni bolniki, stari od 28 dni do 18 let, s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z negativnim Philadelphia kromosomom z visokim tveganjem in z < 25 % blastov v kostnem mozgu. Bolniki z visokim tveganjem so bili opredeljeni po merilu IntReALL. Bolniki s klinično pomembno patologijo osrednjega živčevja, ki zahteva zdravljenje (npr. z nestabilno epilepsijo), ali z dokazi o že obstoječem vplivu ALL na osrednje živčevje so bili izključeni iz študije. Bolnike so vključili v študijo in jih randomizirali po indukciji in 2 blokih konsolidacijske kemoterapije.

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje zdravila BLINCYTO ali na tretji blok standardne konsolidacijske kemoterapije (konsolidacija z visokim tveganjem 3, HC3). Bolniki v skupini z zdravilom BLINCYTO so prejeli en ciklus zdravila BLINCYTO v kontinuirani intravenski infuziji v odmerku $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ v obdobju 4 tednov (največji dnevni odmerek ni presegal $28 \mu\text{g}/\text{dan}$). V primeru neželenih učinkov je bilo odmerek mogoče prilagoditi. Randomizacija je bila stratificirana glede na starost (starost < 1 leto, od 1 do 9 let in > 9 let), stanje kostnega mozga, ugotovljeno ob koncu drugega bloka konsolidacijske kemoterapije, in stanje MRD, ugotovljeno ob koncu indukcije (blasti < 5 % z vrednostjo MRD < 10^{-3} , blasti < 5 % z vrednostjo MRD $\geq 10^{-3}$ in blasti ≥ 5 % in < 25 %). Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med obema skupinama dobro uravnotežene (glejte preglednico 10). Noben preiskovanec ni imel predhodne presaditve krvotvornih matičnih celic.

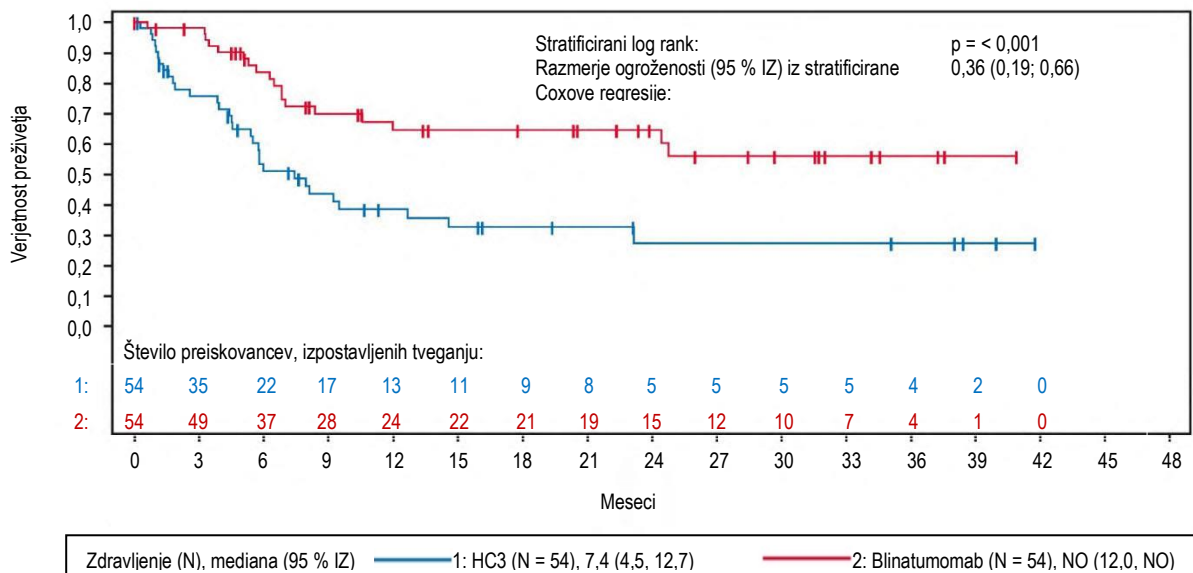
Preglednica 10. Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji 20120215

Značilnosti	Zdravilo BLINCYTO (N = 54)	Standardna kemoterapija (N = 54)
Starost, n (%)		
< 1 leto	0 (0,0)	0 (0,0)
1 do 9 let	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 do 18 let	15 (27,8)	16 (29,6)
Moški, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasa, n (%)		
Ameriški staroselci ali aljaški domorodci	0 (0,0)	0 (0,0)
Azijska	1 (1,9)	3 (5,6)
Črna (ali afroameriška)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havajski domorodci ali domorodci drugih tihomorskih otokov	0 (0,0)	0 (0,0)
Druga	3 (5,6)	5 (9,3)
Bela	50 (92,6)	43 (79,6)
Pojavnost in vrsta morebitne genske nepravilnosti, n (%)		
Ne	34 (63,0)	29 (53,7)
Da	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidija	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploidija	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/prerazporejena MLL	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Druga	9 (16,7)	10 (18,5)

Značilnosti	Zdravilo BLINCYTO (N = 54)	Standardna kemoterapija (N = 54)
Ekstramedularna bolezen v recidivu, n (%)		
Ne	44 (81,5)	40 (74,1)
Da	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfologija, n (%)		
Blasti < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasti ≥ 5 % in < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasti ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Ni ocenljivo	0 (0,0)	1 (1,9)
Vrednost MRD PCR, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Čas od prve diagnoze do recidiva (mesece), n (%)		
< 18 mesecev	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mesecev in ≤ 30 mesecev	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mesecev	3 (5,6)	4 (7,4)

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez dogodkov (EFS – *event-free survival*). Študija je pokazala statistično pomembno izboljšanje EFS pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BLINCYTO v primerjavi s standardno konsolidacijsko kemoterapijo. Učinki zdravljenja pri podskupinah (npr. starost, tumorsko breme/stanje MRD, čas od prve diagnoze do recidiva) so bili na splošno skladni z rezultati v celotni populaciji. Za rezultate učinkovitosti iz primarne analize v študiji 20120215 glejte sliko 3 in preglednico 11.

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodkov



IZ = interval zaupanja, HC3 = konsolidacija z visokim tveganjem 3, N = število bolnikov v analiznem nizu, NO = ni ocenljivo.

Preglednica 11. Rezultati učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem (20120215)

	Zdravilo BLINCYTO (N = 54)	Standardna kemoterapija (N = 54)
Preživetje brez dogodkov^a		
Dogodki (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, meseci [95 % IZ]	NO ^b [12,0; NO ^b]	7,4 (4,5; 12,7)
Razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^c	0,36 (0,19; 0,66)	
p-vrednost ^d	< 0,001	
Celokupno preživetje		
Število smrti (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-mesečna ocena (%) [95 % IZ]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Razmerje ogroženosti [95 % IZ] ^{c, d}	0,43 [0,18; 1,01]	
p-vrednost ^{e, f}	0,047	
MRD odziv^g		
Število z MRD odzivom, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % IZ]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-vrednost ^{f, i}	< 0,001	

Opomba: Rezultati učinkovitosti iz primarne analize (podatki zaključeni dne 17. julija 2019).

^a Čas EFS je bil izračunan kot čas od randomizacije do datuma recidiva ali tumorskega bremena $\geq 5\%$ in blasti $< 25\%$, potem ko je bila dosežena popolna remisija (CR), neuspešno dosežena CR ob koncu zdravljenja, sekundarni malignom ali smrt iz kakršnega koli vzroka, kar se zgodi prej.

^b NO = ni ocenljivo

^c Na osnovi stratificiranega Coxovega modela.

^d Posodobljeno razmerje ogroženosti za OS (podatki zaključeni dne 14. septembra 2020) je bilo 0,33 (95 % IZ: od 0,15 do 0,72).

^e p-vrednost je bila izpeljana z uporabo stratificiranega log-rank testa.

^f Opazovani dogodek ni bil formalno testiran. p-vrednost ni bila prilagojena za večkratnost.

^g MRD odziv (MRD – Minimum Residual Disease) je bil opredeljen kot MRD glede na PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: število bolnikov, ki so dosegli MRD odziv, potem ko so imeli izhodišče MRD $\geq 10^{-4}$ ali $< 10^{-4}$; n2: število ocenjenih bolnikov.

ⁱ p-vrednost je bila izpeljana z uporabo testa Cochran-Mantel-Haenszel.

Skupna mediana časa spremljanja EFS je bila 51,9 meseca (95 % IZ: 47,2; 62,1). Pri bolnikih, ki so prejeli standardno konsolidacijsko kemoterapijo (HC3), je 36-mesečna Kaplan-Meierjeva ocena EFS znašala 27,6 % (95 % IZ: 16,2; 40,3) v primerjavi s 63,3 % (95 % IZ: 48,7; 74,8) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo BLINCYTO, razmerje tveganja (95 % IZ) pa je bilo 0,35 (0,20; 0,61).

Mediana časa spremljanja celokupnega preživetja je bila v celotni populaciji 55,2 meseca in je bila v obeh terapevtskih skupinah podobna. 36-mesečna Kaplan-Meierjeva ocena je bila 49,0 % (95 % IZ: od 34,8 do 61,8) v skupini s kemoterapijo (HC3) in 80,8 % (95 % IZ: od 67,3 do 89,2) v skupini z zdravilom BLINCYTO, razmerje tveganja (95 % IZ) pa je bilo 0,33 (0,16; 0,66). Mediana časa do presaditve je bila 1,7 meseca (razpon: od 1 do 4 mesecev) v skupini s HC3 in 1,9 meseca (razpon: od 1 do 3 mesecev) v skupini z zdravilom BLINCYTO.

O številčno večji pojavnosti alloHSCT po izhodišču so poročali v skupini z zdravilom BLINCYTO v primerjavi s skupino s HC3; 82,5 % preiskovancev (47 od 57) v skupini s HC3 in 94,4 % preiskovancev (51 od 54) v skupini z zdravilom BLINCYTO. V skupini s HC3 so presaditev med popolno remisijo opravili pri 39 od 57 preiskovancev (68,4 %), v skupini z zdravilom BLINCYTO pa so presaditev med popolno remisijo opravili pri 51 od 54 preiskovancev (94,4 %).

100 dni po presaditvi je stopnja umrljivosti znašala 3,9 % (95 % IZ: od 1,0 do 14,8) v skupini z zdravilom BLINCYTO in 5,1 % (95 % IZ: od 1,3 do 19,0) v skupini s kemoterapijo (HC3).

Kaplan-Meierjeva mediana časa do smrti je bila v skupini s HC3 1558,0 dneva (95 % IZ: 431,0 dneva do NO), v skupini z blinatumomabom pa ni bila dosežena (95 % IZ: NO, NO).

Varnost in učinkovitost zdravila BLINCYTO sta bili ocenjeni tudi v odprti, multicentrični študiji z eno samo skupino s 93 pediatričnimi bolniki z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B (drugi ali poznejši recidiv v kostnem mozgu, pri katerem koli recidivu v kostnem mozgu po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic, ali refraktarno na druga zdravljenja, ter tudi pri > 25 % blastov v kostnem mozgu) (MT103-205). To je bila dvodelna študija, s prvim delom za ugotavljanje odmerka za določitev ustrezne sheme odmerjanja, čemur je v drugem delu sledilo določanje učinkovitosti uporabe te sheme pri eni sami skupini bolnikov.

Zdravilo BLINCYTO so uporabljali v kontinuirani intravenski infuziji. V delu za ugotavljanje odmerka, so ocenjevali odmerke do 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$. Za priporočeni odmerek za drugi del študije, ki je določala farmakokinetične razširitve in učinkovitost, so določili 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ za 1. cikel za 1.-7. dan in 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ za 1. cikel za 8.-28. dan, za vse nadaljnje cikle za 1.-28. dan pa 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$. V primeru neželenih učinkov je bilo mogoče odmerek prilagoditi. Bolniki, ki so se odzvali na zdravilo BLINCYTO, a se jim je pozneje pojavil recidiv, so imeli možnost ponovnega zdravljenja z zdravilom BLINCYTO.

V zdravljeno populacijo (v delih študije za ugotavljanje odmerka, za določitev farmakokinetične razširitve in učinkovitosti) je bilo vključenih 70 bolnikov, ki so prejeli vsaj eno infuzijo zdravila BLINCYTO v priporočenem odmerku; povprečno število ciklov zdravljenja je bilo 1,5. Mediana starosti zdravljenih bolnikov je bila 8 let (razpon: od 7 mesecev do 17 let), 40 od 70 (57,1 %) jih je imelo pred zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO opravljeno alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic, 39 od 70 (55,7 %) pa jih je imelo refraktarno bolezen. Večina bolnikov je imela v izhodišču visoko tumorsko breme (≥ 50 % levkemičnih blastov v kostnem mozgu) z mediano 75,5 % blastov v kostnem mozgu.

Dvajset od 70 (28,6 %) bolnikov je doseglo CR/CRh* v prvih 2 ciklih zdravljenja in 17 od 20 odzivov (85 %) se je pojavilo v 1. ciklu zdravljenja. Štirje bolniki so dosegli kostni mozeg M1, vendar niso izpolnili meril obnove periferne krvne slike za CR ali CRh*. Enajstim od 20 bolnikov (55 %), ki so dosegli CR/CRh*, so opravili alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic. CR/CRh* je doseglo 40,0 % (4/10) bolnikov, mlajših od 2 let, 30,0 % (6/20) bolnikov, starih od 2 do 6 let, in 25,0 % (10/40) bolnikov, starih od 7 do 17 let. Trije bolniki, mlajši od 1 leta, ki so bili refraktarni na predhodno zdravljenje in jim pred tem niso opravili alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic, so prejeli en cikel zdravila BLINCYTO v odmerku 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$. Nihče od 3 bolnikov, mlajših od 1 leta, ni dosegel CR/CRh*, 1 bolnik je imel progresivno bolezen (OS 2,3 meseca), dva pa sta bila neodzivna na zdravljenje (OS 1,1 meseca oziroma 8,7 meseca). Opaženi neželeni učinki pri dojenčkih so bili podobni tistim, ki so jih opazili na splošno pri pediatrični populaciji. Za rezultate učinkovitosti glejte preglednico 12.

Preglednica 12. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih < 18 let, ki so imeli recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95 % IZ]	20 (28,6 %) [18,4 %–40,6 %]
CR, n (%) [95 % IZ]	11 (15,7 %) [8,1 %–26,4 %]
CRh [*] , n (%) [95 % IZ]	9 (12,9 %) [6,1 %–23,0 %]
Popoln MRD odziv za CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % IZ]	11/20 (55,0 %) [31,5–76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % IZ]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % IZ]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3]
Mediana preživetja brez recidiva ^e (RFS – <i>Relapse Free Survival</i>) ^e za CR/CRh [*] [95 % IZ]	6,8 mesecev [2,2 do 12,0 mesecev]
Mediana celokupnega preživetja [95 % IZ]	7,5 mesecev [4,0 do 11,8 mesecev]
100-dnevna umrljivost po alloHSCT ^f	
n/N (%), [95 % IZ]	1/6 (16,7 %) [2,5 %–72,7 %]

^a CR je bila opredeljena kot kostni mozeg M1 ($\leq 5\%$ blastov v kostnem mozgu), brez znakov blastov v obtoku ali ekstramedularne bolezni, ter popolno okrevanje periferne krvne slike (trombociti $> 100\,000/\text{mikroliter}$ in absolutno število nevtrofilcev [ANC] $> 1000/\text{mikroliter}$) ter brez recidiva v roku 28 dni.

^b CRh* je bila opredeljena kot kostni mozeg M1 ($\leq 5\%$ blastov v kostnem mozgu), brez znakov blastov v obtoku ali ekstramedularne bolezni, ter delno okrevanje periferne krvne slike (trombociti $> 50\,000/\text{mikroliter}$ in ANC $> 500/\text{mikroliter}$) ter brez recidiva v roku 28 dni.

^c Popoln MRD odziv. Brez zaznavnega signala levkemičnih celic glede na PCR ali pretočno citometrijo.

^d n1: število bolnikov, ki so dosegli MRD odziv in ustrezno stanje remisije; n2: število bolnikov, ki so dosegli ustrezno stanje remisije. En bolnik z odzivom CR/CRh* z manjkajočimi podatki o MRD je bil upoštevan kot bolnik, ki ni dosegel MRD odziva.

^e Recidiv je bil opredeljen kot hematološki recidiv (več kot 25% blastov v kostnem mozgu po CR) ali recidiv zunaj kostnega mozga.

^f Vključeni so samo bolniki, ki so jim pred tem opravili presaditev krvotvornih matičnih celic, in so v remisiji CR/CRh* (pri katerih pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic niso uporabili antilevkemičnih učinkovin).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika blinatumomaba je pri odraslih bolnikih linearna v razponu odmerkov od 5 do $90\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ (to približno ustreza odmerkom od 9 do $162\ \mu\text{g}/\text{dan}$). Po kontinuirani intravenski infuziji je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}) dosežena v enem dnevu in je skozi čas ostala stabilna. Povečanje povprečnih vrednosti C_{ss} je bilo v testiranem območju približno sorazmerno odmerku. Med zdravljenjem recidivne ali refraktarne ALL je bila povprečna C_{ss} (standardni odklon) ob kliničnem odmerku $9\ \mu\text{g}/\text{dan}$ $228\ (356)\ \text{pg}/\text{ml}$ in ob kliničnem odmerku $28\ \mu\text{g}/\text{dan}$ $616\ (537)\ \text{pg}/\text{ml}$. Farmakokinetika blinatumomaba pri MRD-pozitivnih bolnikih z ALL predhodniških celic B je bila podobna kot pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL.

Porazdelitev

Ocenjeni povprečni (standardni odklon) volumen porazdelitve, ki temelji na terminalni fazi, je bil med kontinuiranim intravenskim infundiranjem blinatumomaba $4,35\ (2,45)\ \text{l}$.

Biotransformacija

Pot presnove blinatumomaba ni ugotovljena. Verjetno se blinatumomab, podobno kot druga beljakovinska zdravila, po kataboličnih poteh razgradi v majhne peptide in aminokisljine.

Izločanje

Ocenjeni povprečni (standardni odklon) sistemski očistek pri bolnikih, ki so prejeli blinatumomab v kontinuirani intravenski infuziji v kliničnih študijah, je bil $3,11\ (2,98)\ \text{l}/\text{uro}$. Povprečni (standardni odklon) razpolovni čas je bil $2,10\ (1,41)\ \text{ure}$. Med uporabo testiranih kliničnih odmerkov se je v urinu izločila zanemarljiva količina blinatumomaba.

Telesna površina, spol in starost

S populacijsko farmakokinetično analizo so ovrednotili vpliv demografskih značilnosti na farmakokinetiko blinatumomaba. Rezultati kažejo, da starost (od 7 mesecev do 80 let) in spol ne vplivata na farmakokinetiko blinatumomaba. Na farmakokinetiko blinatumomaba vpliva telesna površina (od $0,37$ do $2,70\ \text{m}^2$). Vpliv je zanemarljiv pri odraslih, pri pediatrični populaciji pa se priporoča odmerjanje glede na telesno površino.

Okvara ledvic

Formalnih farmakokinetičnih študij blinatumomaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Farmakokinetične analize so pokazale približno 2-kratno razliko povprečnega očistka blinatumomaba med bolniki z zmerno motenim delovanjem ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Toda opazna je bila velika variabilnost med bolniki (KV % do $96,8\%$) in očistek pri bolnikih z okvaro

ledvic je bil v bistvu znotraj razpona, ugotovljenega pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Zato ni pričakovati klinično pomembnega vpliva delovanja ledvic na klinične izide.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij blinatumomaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Izhodiščni vrednosti ALT in AST sta bili uporabljeni za oceno vpliva okvare jeter na očistek blinatumomaba. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da med vrednostjo ALT ali AST ter očistkom blinatumomaba ni povezave.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika blinatumomaba je pri pediatričnih bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B linearna v razponu odmerkov od 5 do 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$. Povprečna (standardni odklon) koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}) ob priporočenem odmerku 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ je bila 162 (179) pg/ml, ob priporočenem odmerku 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ pa 533 (392) pg/ml. Ocenjeni povprečni (standardni odklon) volumen porazdelitve (V_z) je bil 3,91 (3,36) l/m^2 , ocenjeni povprečni (standardni odklon) očistek (Cl) je bil 1,88 (1,90) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ in ocenjena povprečna (standardni odklon) končna razpolovna doba ($t_{1/2,z}$) 2,19 (1,53) ure.

Za farmakokinetiko blinatumomaba pri bolnikih s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem je bila značilna ocenjena povprečna (standardni odklon) C_{ss} pri odmerku 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dan}$ 921 (1010) pg/ml, očistek (Cl) pa 0,988 (0,450) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$. Ugotovljene vrednosti se ne smatrajo kot klinično drugačne od tistih pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B. Volumna porazdelitve in razpolovne dobe ni bilo mogoče oceniti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, izvedene z blinatumomabom in mišjim nadomestkom, so pokazale pričakovane farmakološke učinke (vključno s sproščanjem citokinov, zmanjšanjem števila levkocitov, izčrpanjem celic B, zmanjšanjem števila celic T in zmanjšano celularnostjo v limfnem tkivu). Te spremembe so po prenehanju zdravljenja izginile.

Študij reproduktivne toksičnosti z blinatumomabom niso izvedli. V študiji embrio-fetalne razvojne toksičnosti, izvedeni na miših, je mišji nadomestek v omejenem obsegu prehajal skozi placento (razmerje med koncentracijo v serumu pri plodu v primerjavi s koncentracijo v serumu pri materi < 1 %) in ni povzročil embrio-fetalne toksičnosti ali teratogenosti. Pri brejih miših so opazili pričakovana izčrpanja celic B in T, vendar pri plodih niso ocenili hematoloških učinkov. Študij za oceno učinkov zdravljenja na plodnost niso izvedli. V študijah toksičnosti z mišjim nadomestkom niso ugotovili učinkov na reproduktivne organe samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

citronska kislina monohidrat (E330)
trehaloza dihidrat
lizinijev klorid
polisorbat 80 (E433)
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

Raztopina (stabilizator)

citronska kislina monohidrat (E330)
lizinijev klorid
polisorbat 80 (E433)
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

5 let

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C ali 4 ure pri temperaturi do vključno 27 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino razredčiti takoj, razen če postopek rekonstitucije preprečuje tveganje za mikrobno kontaminacijo. Če ni razredčena takoj, so časi shranjevanja in pogoji med uporabo odgovornost uporabnika.

Razredčena raztopina (pripravljena infuzijska vrečka)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 10 dni pri temperaturi od 2 °C – 8 °C ali 96 ur pri temperaturi do vključno 27 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljene infuzijske vrečke uporabiti takoj. Če niso uporabljene takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje zdravila BLINCYTO vsebuje 1 vialo praška za koncentrat za raztopino za infuzijo in 1 vialo raztopine (stabilizatorja):

- 38,5 mikrograma praška blinatumomaba v viali (steklo tipa I) z zamaškom (elastomerna guma), zaporo (aluminij) in snemno zaporko, in
- 10 ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom (elastomerna guma), zaporo (aluminij) in snemno zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Aseptična priprava

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje. Priprava zdravila BLINCYTO mora biti:

- opravljena v aseptičnih pogojih in jo mora opraviti usposobljeno osebje v skladu s pravili dobre prakse, še zlasti glede aseptične priprave parenteralnih zdravil.
- pripravljena v komori z laminarnim pretokom ali biološkem varnostnem sistemu ob upoštevanju standardnih previdnostnih ukrepov za varno ravnanje z intravenskimi zdravili.

Zelo pomembno je strogo upoštevanje navodil za pripravo in dajanje, navedenih v tem poglavju, da bi zmanjšali napake pri uporabi zdravila (vključno s premajhnim in prevelikim odmerjanjem).

Dodatna navodila

- Zdravilo BLINCYTO je kompatibilno s poliolefinskimi, PVC ne-dietilheksilftalatnimi (ne-DEHP) ali etilvinilacetatnimi (EVA) infuzijskimi vrečkami/kasetami za črpalke.
- Ob koncu infundiranja neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava raztopine za infundiranje

Potrebna je tudi naslednja oprema, ki pa **ni** vključena v pakiranju:

- sterilne brizge za enkratno uporabo
- igla/igle št. 21–23 (priporočeno)
- voda za injekcije
- infuzijska vrečka z 250 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje;
 - Da bi čim bolj omejili število aseptičnih prenosov, uporabite napolnjeno 250 ml infuzijsko vrečko. **Izračuni odmerka zdravila BLINCYTO temeljijo na običajni prepolitvi količine od 265 do 275 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje.**
 - Uporabljajte le poliolefinske, PVC ne-dietilheksilftalatne (ne-DEHP) ali etilvinilacetatne (EVA) infuzijske vrečke/kasete za črpalke.
- Poliolefinski, ne-DEHP PVC ali EVA intravenski sistem s sterilnim, apirogenim 0,2 µm linijskim filtrom, ki minimalno veže beljakovine.
 - Poskrbite, da je sistem kompatibilen z infuzijsko črpalko.

Zdravilo BLINCYTO rekonstituirajte z vodo za injekcije. Vial zdravila BLINCYTO ne rekonstituirajte z raztopino (stabilizatorjem).

Intravenski sistem pripravite samo z raztopino v vrečki, ki vsebuje KONČNO pripravljeno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO. Ne pripravljajte z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

Rekonstitucija zdravila BLINCYTO

1. Določite število vial zdravila BLINCYTO, potrebnih za odmerek, in trajanje infundiranja.
2. Z brizgo rekonstituirajte vsako vialo zdravila BLINCYTO prašek za koncentrat s 3 ml vode za injekcije. Vodo usmerite ob stenah viale zdravila BLINCYTO, in ne neposredno na liofiliziran prašek.
 - **Zdravila BLINCYTO prašek za koncentrat ne rekonstituirajte z raztopino (stabilizatorjem).**
 - Z dodatkom vode za injekcije prašku za koncentrat nastane celotna količina 3,08 ml za končno koncentracijo zdravila BLINCYTO 12,5 µg/ml.
3. Previdno zavrtite vsebino, da boste preprečili prekomerno penjenje.
Ne stresajte.

4. Med rekonstitucijo in pred infundiranjem preglejte rekonstituirano raztopino glede delcev in spremembe barve. Nastala raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta.
- **Ne uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje oborino.**

Priprava infuzijske vrečke raztopine zdravila BLINCYTO

Preverite predpisani odmerek in trajanje infundiranja za vsako infuzijsko vrečko zdravila BLINCYTO. Da bi zmanjšali napake, **uporabite specifične količine, opisane v preglednicah 13 in 14 za pripravo infuzijske vrečke zdravila BLINCYTO.**

- Preglednica 13 za bolnike, težke 45 kg ali več
 - Preglednica 14 za bolnike, lažje od 45 kg
1. Uporabite napolnjeno infuzijsko vrečko z 250 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, ki običajno vsebuje celoten volumen od 265 do 275 ml.
 2. Za oblogo infuzijske vrečke z uporabo brizge aseptično prenesite 5,5 ml raztopine (stabilizatorja) v infuzijsko vrečko. Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje. Preostanek raztopine (stabilizatorja) zavržite.
 3. Z brizgo aseptično prenesite potrebno količino raztopine rekonstituiranega zdravila BLINCYTO v infuzijsko vrečko, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje in raztopine (stabilizatorja). Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje.
 - Glejte preglednico 13 za bolnike, težke 45 kg ali več, za specifično količino rekonstituiranega zdravila BLINCYTO.
 - Glejte preglednico 14 za bolnike, lažje od 45 kg (odmerek glede na BSA), za specifično količino rekonstituiranega zdravila BLINCYTO.
 - Vialo z neuporabljenim rekonstituiranim raztopino zdravila BLINCYTO zavržite.
 4. V aseptičnih pogojih namestite intravenski sistem na vrečko za infundiranje s sterilnim 0,2-mikronskim filtrom v liniji. Poskrbite, da je intravenski sistem združljiv z infuzijsko črpalko.
 5. Iz infuzijske vrečke odstranite zrak. To je posebej pomembno, če je uporabljena mobilna (ambulantna) infuzijska črpalka.
 6. **Sistem za intravensko infundiranje pripravite le z raztopino v vrečki, ki vsebuje KONČNO pripravljeno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO.**
 7. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Preglednica 13. Za bolnike s telesno maso 45 kg ali več: volumni natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, raztopine (stabilizatorja) in rekonstituiranega zdravila BLINCYTO, ki jih je treba dodati v infuzijsko vrečko

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)		250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)		
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)		5,5 ml		
Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO				
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Količina	
			Viale	
24 ur	9 µg/dan	10 ml/uro	0,83 ml	1
	28 µg/dan	10 ml/uro	2,6 ml	1
48 ur	9 µg/dan	5 ml/uro	1,7 ml	1
	28 µg/dan	5 ml/uro	5,2 ml	2
72 ur	9 µg/dan	3,3 ml/uro	2,5 ml	1
	28 µg/dan	3,3 ml/uro	8 ml	3

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)			250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)			5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
			Količina	Viale
96 ur	9 µg/dan	2,5 ml/uro	3,3 ml	2
	28 µg/dan	2,5 ml/uro	10,7 ml	4

Preglednica 14. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 45 kg: volumni natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, raztopine (stabilizatorja) in rekonstituiranega zdravila BLINCYTO, ki jih je treba dodati v infuzijsko vrečko

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m ²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
24 ur	5 µg/m ² /dan	10 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m ²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
24 ur	15 µg/m ² /dan	10 ml/uro	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
48 ur	5 µg/m ² /dan	5 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
48 ur	15 µg/m ² /dan	5 ml/uro	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
72 ur	5 µg/m ² /dan	3,3 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m ²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
72 ur	15 µg/m ² /dan	3,3 ml/uro	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
96 ur	5 µg/m ² /dan	2,5 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
96 ur	15 µg/m ² /dan	2,5 ml/uro	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 = telesna površina bolnika

*Varnost uporabe zdravila BLINCYTO pri BSA, manjši od 0,4 m², ni bila ugotovljena.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1047/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 9. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila BLINCYTO na trg v vsaki državi članici, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen seznanitvi s pomembnimi tveganji, povezani z zdravilom BLINCYTO, in sicer o napakah pri uporabi zdravila in nevroloških učinkih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo BLINCYTO trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo BLINCYTO predpisovali, izdajali in uporabljali, prejeli paket sledečih izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Izobraževalno gradivo za farmacevte
- Izobraževalno gradivo za medicinske sestre
- Izobraževalno gradivo za bolnike/skrbnike
- Kartico za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

1. Povezavo na **Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)**
2. **Vodnik za zdravnike** mora vsebovati naslednje ključne točke:
 - Pojasnilo o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.
 - Ključne informacije o zdravljenju z zdravilom BLINCYTO, dajanju in odmerjanju, trajanju hospitalizacije, prekinitvi in/ali trajnem prenehanju zdravljenja.
 - Prošnjo, da posredujejo izobraževalno gradivo farmacevtom, medicinskim sestram in bolnikom/skrbnikom.
 - Prošnjo, da bolnikom svetujejo in bolnikom/skrbnikom posredujejo izobraževalno gradivo.

Napake pri uporabi zdravila

- Ključne informacije o napakah pri uporabi zdravila, opaženih pri zdravljenju z zdravilom BLINCYTO.

Nevrološki učinki

- Ključne informacije o nevroloških učinkih, opaženih pri zdravljenju z zdravilom BLINCYTO, in o obvladovanju nevrotoksičnosti.
- Priporočilo za spremljanje bolnikov glede znakov in simptomov nevrotoksičnosti.

Svetovanje bolnikom

- Ključna sporočila, ki jih je treba posredovati pri svetovanju bolnikom, in sicer priporočila za bolnike:
 - V času prejemanja zdravila BLINCYTO naj bolnik ne vozi.
 - Kako naj bolnik zmanjša tveganje za napake pri uporabi zdravila, ko uporablja infuzijsko črpalko.
 - Bolnik naj se takoj obrne na lečečega zdravnika/medicinsko sestro, če se pojavijo nevrološki simptomi ali težave z infuzijsko črpalko.

Izobraževalno gradivo za farmacevte mora vsebovati:

1. Povezavo na **Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)**
2. **Vodnik za farmacevte**, ki vsebuje naslednje ključne točke:
 - Pojasnilo o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.
 - Ključne informacije o napakah pri uporabi zdravila BLINCYTO in odmerjanju zdravila BLINCYTO.
 - Ključne informacije o postopkih za rekonstitucijo in pripravo zdravila BLINCYTO infuzijske raztopine za intravensko uporabo, v aseptičnih pogojih, z uporabo aseptičnih tehnik.

Izobraževalno gradivo za medicinske sestre mora vsebovati:

1. Povezavo na **Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)**
2. **Vodnik za medicinske sestre**, ki vsebuje naslednje ključne točke:
 - Pojasnilo o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.
 - Opis postopkov dajanja, specifičnih za zdravilo BLINCYTO.
 - Ključne informacije o nevroloških učinkih, spremljanju bolnikov in obvladovanju zgodnjih znakov in simptomov nevroloških učinkov.
 - Ključne informacije o napakah pri uporabi zdravila, opaženih pri zdravljenju z zdravilom BLINCYTO.
 - Ključna sporočila, ki jih je treba posredovati pri svetovanju bolnikom, in sicer priporočila za bolnike:
 - V času prejemanja zdravila BLINCYTO naj bolnik ne vozi.
 - Kako naj bolnik zmanjša tveganje za napake pri uporabi zdravila, ko uporablja infuzijsko črpalko.
 - Bolnik naj se takoj obrne na lečečega zdravnika/medicinsko sestro, če se pojavijo nevrološki simptomi ali težave z infuzijsko črpalko.

Izobraževalno gradivo za bolnike (vključno s skrbniki) mora vsebovati:

1. **Vodnik informacij za bolnike**, vključno z naslednjimi ključnimi točkami:
 - Pojasnilo o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.
 - Opis postopkov dajanja zdravila BLINCYTO in način zmanjšanja tveganja za napake pri uporabi zdravila med uporabo infuzijske črpalke.
 - Opis glavnih znakov in/ali simptomov nevroloških učinkov in pomembnost takojšnjega obveščanja zdravnika ali medicinske sestre, če se pojavijo simptomi.
 - Priporočilo za bolnike, da v času prejemanja zdravila BLINCYTO, ne vozijo.
2. Povezavo na **navodilo za uporabo**

Kartica za bolnika mora vsebovati:

- Opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno v nujnih primerih, da bolnik uporablja zdravilo BLINCYTO.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo BLINCYTO.
- Datum začetka zdravljenja z zdravilom BLINCYTO.
- Informacije o tem, kdaj se je treba obrniti na zdravnika ali medicinsko sestro.
- Pojasnilo o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednja ukrepa:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Študija 20150136: Opazovalna študija o varnosti in učinkovitosti blinatumomaba, uporabi in praksah zdravljenja*.	Q12025

* Protokol študije je potrebno izdelati in predstaviti za pregled pri PRAC v roku 2 mesecev po odločbi EU komisije.

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Študija 20180130: opazovalna študija za dodatno opredelitev dolgoročne varnosti zdravila BLINCYTO, vključno z vidiki razvoja, HSCT in sekundarnimi malignomi pri pediatričnih bolnikih z ALL predhodniških celic B, ki so bili zdravljeni z blinatumomabom ali kemoterapijo, čemur je sledila presaditev*.	Q42038

* Protokol študije je potrebno izdelati in predstaviti za pregled pri PRAC v roku 3 mesecev po odločbi EU komisije.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

BLINCYTO 38,5 mikrograma prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje blinatumomab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 38,5 mikrograma blinatumomaba.
Po rekonstituciji z vodo za injekcije vsebuje ena viala 12,5 mikrograma/ml blinatumomaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: citronska kislina monohidrat (E330), trehaloza dihidrat, lizinijev klorid, polisorbitat 80 (E433), natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Raztopina (stabilizator): citronska kislina monohidrat (E330), lizinijev klorid, polisorbitat 80 (E433), natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje.

1 viala praška.

1 viala raztopine (stabilizatorja). Dodati le vrečki z natrijevim kloridom.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirane raztopine ne pretresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1047/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BLINCYTO 38,5 µg prašek za koncentrat
blinatumomab
i.v. uporaba po rekonstituciji in razredčitvi

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z RAZTOPINO (STABILIZATORJEM)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Raztopina (stabilizator)
BLINCYTO

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za dodajanje vrečki z natrijevim kloridom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BLINCYTO 38,5 mikrograma prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje blinatumomab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi naslednje izobraževalno gradivo:
 - Vodnik za bolnike in skrbnike, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi se morate seznaniti in jih upoštevati, preden dobite zdravilo BLINCYTO in med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO.
 - Kartico za bolnika s kontaktnimi podatki vaše zdravstvene ekipe in informacijami, kdaj morate poklicati zdravnika ali medicinsko sestro. Kartico za bolnika morate imeti vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo BLINCYTO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo BLINCYTO
3. Kako uporabljati zdravilo BLINCYTO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BLINCYTO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo BLINCYTO in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu BLINCYTO je blinatumomab. Blinatumomab spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antineoplastična zdravila in so usmerjena proti rakavim celicam.

Zdravilo BLINCYTO se uporablja za zdravljenje odraslih z akutno limfoblastno levkemijo. Akutna limfoblastna levkemija je krvni rak, pri katerem se nenadzorovano razraste posebna vrsta belih krvnih celic, ki jih imenujemo „limfociti B“. To zdravilo deluje tako, da telesnemu imunskemu sistemu omogoči, da napade in uniči te nenormalne rakave bele krvne celice. Zdravilo BLINCYTO se uporablja, ko se je akutna limfoblastna levkemija vrnila ali ni bilo odziva na predhodno zdravljenje (imenovano recidivna/refraktarna akutna limfoblastna levkemija).

Uporablja se tudi pri odraslih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, ki imajo še preostanek manjšega števila rakavih celic po predhodnem zdravljenju (imenovano minimalna rezidualna bolezen).

Zdravilo BLINCYTO se uporablja za zdravljenje otrok (starih ≥ 1 leto), najstnikov in mladih odraslih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), kadar predhodna zdravljenja niso delovala ali so prenehala delovati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo BLINCYTO

Ne uporabljajte zdravila BLINCYTO

- če ste alergični na blinatumomab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila BLINCYTO se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če kar koli od naslednjega velja za vas. Zdravilo BLINCYTO morda ne bo primerno za vas:

- če ste kdaj imeli nevrološke težave, na primer tresenje (tremor), nenormalne zaznave, napade krčev (konvulzije), izgubo spomina, zmedenost, dezorientiranost, izgubo ravnotežja ali težave z govorjenjem. Če imate še vedno prisotne nevrološke težave ali motnje, morate to povedati zdravniku. Če se vam je levkemija razširila v možgane in/ali hrbtni mozeg, bo zdravnik morda moral najprej moral zdraviti to, preden boste lahko začeli zdravljenje z zdravilom BLINCYTO. Zdravnik bo ocenil delovanje vašega živčevja in opravil preiskave, preden se bo odločil, ali naj prejmete zdravilo BLINCYTO. Zdravnik bo morda moral med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO še posebej paziti na vas.
- če imate kakšno aktivno okužbo.
- če ste kdaj imeli infuzijsko reakcijo po predhodni uporabi zdravila BLINCYTO. Med simptomi so lahko piskajoče dihanje, zardevanje, oteklost obraza, težko dihanje, nizek ali visok krvni tlak.
- če menite, da boste v bližnji prihodnosti potrebovali kakršna koli cepljenja, vključno s takšnimi, ki so potrebna za potovanje v druge države. Nekaterih cepiv se ne sme dati v dveh tednih pred zdravljenjem, med zdravljenjem ali v mesecih po zdravljenju z zdravilom BLINCYTO. Zdravnik bo preveril, če potrebujete cepljenje.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri takoj povejte, če se vam med prejemanjem zdravila BLINCYTO pojavi katera koli naslednja reakcija, ker jo bo morda treba zdraviti in vam prilagoditi odmerek zdravila:

- če se vam pojavijo napadi krčev, težave z govorjenjem ali nejasen govor, zmedenost in dezorientiranost ali izguba ravnotežja.
- če se vam pojavi mrzlica ali drgetanje, ali če vam je toplo; izmeriti si morate telesno temperaturo, ker gre lahko za zvišanje telesne temperature – vse to so lahko simptomi okužbe.
- če se vam kadar koli med infundiranjem zdravila pojavi reakcija, ki lahko obsega omotico, omedlevico, siljenje na bruhanje, oteklost obraza, težko dihanje, piskajoče dihanje ali izpuščaj.
- če imate hude in trdovratne bolečine v trebuhu, s slabostjo v želodcu (siljenjem na bruhanje) in bruhanjem ali brez njiju, ker so to lahko simptomi resne bolezni, imenovane pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), ki je lahko smrtna.

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala glede znakov in simptomov teh reakcij.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri takoj povejte, če med prejemanjem zdravila BLINCYTO zanosite. Zdravnik se bo z vami pogovoril o previdnostnih ukrepih pri uporabi cepiv za vašega otroka.

Pred vsakim ciklusom infundiranja zdravila BLINCYTO boste dobili zdravilo, ki bo pomagalo zmanjšati možnost za potencialno smrtno nevaren zaplet, imenovan sindrom lize tumorja; vzrok tega zapleta so kemične motnje v krvi, ki nastanejo zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic. Morda boste dobili tudi zdravila za znižanje zvišane telesne temperature.

Med zdravljenjem, zlasti v prvih nekaj dneh po začetku zdravljenja, se vam lahko zelo zmanjša število belih krvnih celic (nevtropenija), zelo zmanjša število belih krvnih celic ob sočasni zvišani telesni temperaturi (febrilna nevtropenija), zvišajo jetrni encimi ali se vam zviša sečna kislina. Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO izvajal redne preiskave krvi, da vam bo kontroliral krvno sliko.

Otroci in mladostniki

Zdravila BLINCYTO se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta.

Druga zdravila in zdravilo BLINCYTO

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem in vsaj še 48 ur po zadnjem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. O ustreznem načinu kontracepcije se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Nosečnost

Učinki zdravila BLINCYTO pri nosečnicah niso znani, vendar bi zdravilo BLINCYTO zaradi njegovega mehanizma delovanja lahko škodovalo nerojenemu otroku. Zdravila BLINCYTO ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravnik meni, da je to za vas najprimernejše zdravilo.

Če med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO zanosite, morate o tem obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravnik se bo z vami pogovoril o previdnostnih ukrepih pri uporabi cepiv za vašega otroka.

Dojenje

Med zdravljenjem in vsaj še 48 ur po zadnjem zdravljenju ne smete dojiti. Ni znano, ali se zdravilo BLINCYTO izloča v materino mleko, vendar tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Medtem, ko dobivate zdravilo BLINCYTO, ne upravljajte vozil ali težkih strojev in ne izvajajte nevarnih dejavnosti. Zdravilo BLINCYTO lahko povzroči nevrološke težave, na primer omotico, napade krčev (konvulzije), zmedenost, motnje koordinacije in ravnotežja.

Zdravilo BLINCYTO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 24-urni infuziji, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo BLINCYTO

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako se daje zdravilo BLINCYTO

Zdravilo BLINCYTO boste z infuzijsko črpalko dobivali v veno (intravensko) neprekinjeno 4 tedne (to je 1 cikel zdravljenja). Potem boste imeli 2-tedenski premor; v teh dveh tednih ne boste dobivali infuzij. Kateter za infundiranje boste imeli vstavljen ves čas med vsakim ciklusom zdravljenja.

Zdravilo BLINCYTO se po navadi uporablja 2 ciklusa zdravljenja, če imate recidivno/refraktarno akutno limfoblastno levkemijo, ali 1 ciklus zdravljenja, če imate minimalno rezidualno akutno limfoblastno levkemijo. Če se odzovete na to zdravljenje, se zdravnik lahko odloči, da boste dobili še 3 dodatne cikluse zdravljenja. Število prejetih ciklusov zdravljenja in odmerki bodo odvisni od tega, kako prenašate in kako se odzovete na zdravilo BLINCYTO. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, koliko časa bo trajalo zdravljenje. Pri pediatričnih bolnikih s prvim recidivom akutne limfoblastne levkemije z visokim tveganjem se zdravilo BLINCYTO uporablja 1 ciklus zdravljenja. Vaše zdravljenje lahko tudi prekine glede na to, kako prenašate zdravilo BLINCYTO.

Če imate recidivno/refraktarno akutno limfoblastno levkemijo, je priporočljivo, da prvih 9 dni zdravljenja in prva 2 dni drugega ciklusa zdravljenja dobivate v bolnišnici ali v ambulanti pod nadzorstvom zdravnika ali medicinske sestre, ki imata izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Če imate minimalno rezidualno akutno limfoblastno levkemijo, je priporočljivo, da prve 3 dni zdravljenja in prva 2 dni nadaljnjih ciklusov zdravljenja dobivate v bolnišnici ali v ambulanti pod nadzorstvom zdravnika ali medicinske sestre, ki imata izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pri pediatričnih bolnikih s prvim recidivom akutne limfoblastne levkemije z visokim tveganjem je priporočljivo, da prve 3 dni ciklusa zdravljenja z zdravilom BLINCYTO zdravljenje dobivajo v bolnišnici ali v ambulanti pod nadzorstvom zdravnika ali medicinske sestre, ki imata izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Če imate ali ste imeli nevrološke težave, je priporočljivo, da prvih 14 dni zdravljenja dobivate v bolnišnici ali ambulanti. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali lahko po uvodnem bivanju v bolnišnici zdravljenje nadaljujete doma. Zdravljenje lahko obsega menjavo vrečke, ki jo opravi medicinska sestra.

Zdravnik bo odločil, kdaj je treba zamenjati vrečko za infundiranje zdravila BLINCYTO, kar se lahko naredi vsak dan do vsake 4 dni. Infundiranje lahko poteka hitreje ali počasneje, odvisno od tega, kako pogosto se zamenja vrečko.

Prvi ciklus zdravljenja

Če imate recidivno/refraktarno akutno limfoblastno levkemijo in je vaša telesna masa enaka 45 kg ali večja, je priporočeni začetni odmerek v prvem ciklusu 9 mikrogramov na dan 1 teden. Zdravnik se nato lahko odloči za povečanje odmerka na 28 mikrogramov na dan v 2., 3. in 4. tednu zdravljenja.

Če je vaša telesna masa manjša od 45 kilogramov, bo priporočeni začetni odmerek v prvem ciklu odvisen od vaše telesne mase in višine. Zdravnik se nato lahko odloči za povečanje odmerka za 2., 3. in 4. teden zdravljenja.

Če imate minimalno rezidualno akutno limfoblastno levkemijo, bo vaš odmerek zdravila BLINCYTO 28 mikrogramov na dan med prvim ciklusom.

Če ste pediatrični bolnik s prvim recidivom akutne limfoblastne levkemije z visokim tveganjem in je vaša telesna masa manjša od 45 kilogramov, bo priporočeni odmerek za 1 ciklus zdravljenja temeljil na vaši telesni masi in višini. Če je vaša telesna masa 45 kilogramov ali več, boste prejeli odmerek zdravila BLINCYTO 28 mikrogramov na dan v 1 ciklusu zdravljenja.

Naslednji ciklusi zdravljenja

Če zdravnik presodi, da morate dobiti več ciklusov zdravila BLINCYTO in če je vaša telesna masa enaka 45 kilogramov ali večja, vam bodo črpalko nastavili tako, da bo infundirala odmerek 28 mikrogramov na dan.

Če zdravnik presodi, da morate dobiti več ciklusov zdravila BLINCYTO in če je vaša telesna masa manjša od 45 kilogramov, vam bodo črpalko nastavili tako, da bo infundirala odmerek glede na vašo telesno maso in višino.

Pred vsakim ciklusom zdravila BLINCYTO boste dobili zdravila

Pred zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO boste dobili druga zdravila (premedikacijo), ki bo pomagala zmanjšati infuzijske reakcije in druge možne neželene učinke. Med temi zdravili so lahko kortikosteroidi (npr. deksametazon).

Infuzijski kateter

Če imate infuzijski kateter, je zelo pomembno, da vzdržujete predel okoli katetra čist, sicer se lahko pojavi okužba. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako poskrbeti za mesto, kjer je kateter.

Infuzijska črpalka in intravenska cevka

Ne spreminjajte nastavitve na črpalki, niti če so z njo kakšne težave ali če se oglasi alarm črpalke. Vsaka sprememba nastavitve črpalke lahko povzroči, da dobite prevelik ali premajhen odmerek.

Nemudoma se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro, če:

- je kakšna težava s črpalko, ali se oglasi alarm črpalke.
- se infuzijska vrečka izprazni pred časom, ki je predviden za zamenjavo vrečke.
- se infuzijska črpalka nepričakovano ustavi. Ne poskušajte znova pognati črpalke.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bo svetoval, kako opravljati vsakodnevne dejavnosti v zvezi z infuzijsko črpalko. Če imate vprašanja, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov so lahko resni.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- mrzlica, drgetanje, zvišana telesna temperatura, hitro bitje srca, znižanje krvnega tlaka, boleče mišice, utrujenost, kašelj, težko dihanje, zmedenost, pordelost, oteklost ali izcedek na prizadetem predelu ali na mestu infuzijske linije – to so lahko znaki okužbe.
- nevrološki učinki: tresenje (tremor), zmedenost, moteno delovanje možganov (encefalopatija), težave s sporazumevanjem (afazija), napadi krčev (konvulzije).
- zvišana telesna temperatura, oteklost, mrzlica, znižanje ali zvišanje krvnega tlaka in tekočina v pljučih, ki lahko postanejo hudi – to so lahko znaki tako imenovanega sindroma sproščanja citokinov.
- če imate hude in trdovratne bolečine v trebuhu, s slabostjo v želodcu (siljenjem na bruhanje) in bruhanjem ali brez njiju, ker so to lahko simptomi resne bolezni, imenovane pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), ki je lahko smrtna.

Zdravljenje z zdravilom BLINCYTO lahko povzroči zmanjšanje števila določenih belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (febrilna nevtropenija ali nevtropenija) ali lahko zviša koncentracijo kalija, sečne kisline in fosfata in zniža koncentracijo kalcija v krvi (sindrom lize tumorja). Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom BLINCYTO redno izvajal preiskave krvi.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe krvi, vključno z bakterijskimi, virusnimi in drugimi vrstami okužb
- zmanjšanje števila določenih belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo ali brez nje ((febrilna) nevtropenija, levkopenija), zmanjšano števila rdečih krvnih celic, zmanjšanje števila krvnih ploščic
- zvišana telesna temperatura, oteklost, mrzlica, zvišan ali znižan krvni tlak in tekočina v pljučih, ki lahko postanejo hudi (sindrom sproščanja citokinov)
- nespečnost
- glavobol, tresenje (ali tremor)
- hitro bitje srca (tahikardija)
- nizek krvni tlak
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- siljenje na bruhanje, driska, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu
- izpuščaj
- bolečine v hrbtu, bolečina v okončini
- zvišana telesna temperatura (pireksija), oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (edem), mrzlica
- nizke ravni protiteles, imenovanih „imunoglobulini“, ki imunskemu sistemu pomagajo premagovati okužbe (znižanje imunoglobulinov)
- zvišana koncentracija jetrnih encimov (ALT, AST, GGT)
- z infundiranjem povezane reakcije lahko vključujejo piskajoče dihanje, zardevanje, oteklost obraza, težko dihanje, nizek krvni tlak, visok krvni tlak

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- resna okužba, ki lahko povzroči odpoved organov, šok, ali je lahko smrtna (sepsa)
- okužba pljuč (pljučnica)
- glivična okužba
- zvišanje števila belih krvnih celic (levkocitoza), zmanjšanje števila določenih belih krvnih celic (limfopenija)
- alergijska reakcija
- zapleti, ki se pojavijo po zdravljenju raka in povzročijo zvišano koncentracija kalija, sečne kisline in fosfata v krvi ter znižano koncentracijo kalcija v krvi (sindrom lize tumorja)
- zmedenost, dezorientiranost
- motnje delovanja možganov (encefalopatija), na primer težave s sporazumevanjem (afazija), mravljinčenje v koži (parestezije), napadi krčev, težave z razmišljanjem ali obdelavo misli, težave s pomnjenjem, težave z nadzorovanjem gibanja (ataksija)
- zaspanost (somnia), omrtvičenost, omotica
- težave z živčevjem, ki prizadenejo glavo in vrat, kot so motnje vida, viseče veke in/ali tresenje mišic na eni strani obraza, težave s sluhom ali težave pri požiranju (motnje v kranialnem živčevju)
- piskajoče dihanje ali težko dihanje (dispneja), kratka sapa (respiracijska odpoved)
- vročinski oblivi
- kašelj z izmečkom
- zvišan bilirubin v krvi
- kostne bolečine
- bolečina v prsih ali drugje
- visoka raven nekaterih encimov, vključno s krvnimi encimi
- povečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- prekomerna aktivacija belih krvnih celic, povezanih z vnetjem (hemofagocitna histiocitoza)
- otekle bezgavke (limfadenopatija)
- zvišana telesna temperatura, oteklost, mrzlica, znižan ali zvišan krvni tlak in tekočina v pljučih, ki so lahko hudi in so lahko smrtni (t. i. citokinski vihar)

- motnja, ki povzroči pronicanje tekočine iz malih krvnih žil v telesu (sindrom povečane prepustnosti kapilar)
- težave z govorjenjem

Neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri mladostnikih in otrocih, poleg teh vključujejo:

- znižano raven rdečih krvnih celic (anemijo), znižano raven trombocitov (trombocitopenijo), znižano raven nekaterih belih krvnih celic (levkopenijo)
- vročino (pireksijo)
- reakcije, povezane z infundiranjem, lahko vključujejo otekanje obraza, nizek krvni tlak, visok krvni tlak (z infundiranjem povezane reakcije)
- povečanje telesne mase
- visok krvni tlak (hipertenzijo)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BLINCYTO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

- Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana raztopina (raztopina zdravila BLINCYTO):

- Če je rekonstituirana raztopina shranjena v hladilniku, jo je treba uporabiti v roku 24 ur. Vial lahko tudi shranjujete do 4 ure na sobni temperaturi (do vključno 27 °C).

Razredčena raztopina (pripravljena infuzijska vrečka):

Če bo zamenjava infuzijske vrečke potekala doma:

- Infuzijske vrečke, ki vsebujejo raztopino zdravila BLINCYTO, so na voljo v posebnem pakiranju, ki vsebuje hladilna telesa.
 - Ne odpirajte pakiranja.
 - Pakiranje shranjujte na sobni temperaturi (do 27 °C).
 - Pakiranja ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.
- Pakiranje bo odprla medicinska sestra in bo infuzijske vrečke shranila v hladilnik za čas do infundiranja.
- Če so infuzijske vrečke shranjene v hladilniku, jih je treba uporabiti v roku 10 dni od priprave.
- Ko je raztopina na sobni temperaturi (do 27 °C), bo za infundiranje uporabljena v 96 urah.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BLINCYTO

- Učinkovina je blinatumomab. Ena viala s praškom vsebuje 38,5 mikrograma blinatumomaba. Po rekonstituciji z vodo za injekcije je končna koncentracija blinatumomaba 12,5 mikrograma/ml.
- Druge sestavine v prašku so citronska kislina monohidrat (E330), trehaloza dihidrat, lizinijev klorid, polisorbit 80 (E433) in natrijev hidroksid.
- Raztopina (stabilizator) vsebuje citronsko kislino monohidrat (E330), lizinijev klorid, polisorbit 80 (E433), natrijev hidroksid in vodo za injekcije.

Izgled zdravila BLINCYTO in vsebina pakiranja

Zdravilo BLINCYTO je prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje.

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 stekleno vialo, ki vsebuje bel ali skoraj bel prašek.
- 1 stekleno vialo, ki vsebuje brezbarvno do rumenkasto, bistro raztopino.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen 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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo BLINCYTO se uporablja v kontinuirani intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo dotoka v obdobju do 96 ur.

Recidivna ali refraktarna ALL predhodniških celic B

Priporočeni dnevni odmerek glede na telesno maso. Bolniki, ki tehtajo 45 kg ali več, prejmejo fiksni odmerek, pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 45 kg, pa se odmerek izračuna glede na telesno površino bolnika (BSA - Body Surface Area). Glejte spodnjo preglednico za priporočeni dnevni odmerek za recidivno ali refraktarno ALL predhodniških celic B.

Telesna masa	1. cikel			Nadaljnji ciklusi	
	1.–7. dan	8.–28. dan	29.–42. dan	1.–28. dan	29.–42. dan
45 kg ali več (fiksni odmerek)	9 µg/dan v kontinuirani infuziji	28 µg/dan v kontinuirani infuziji	14-dnevni interval brez zdravljenja	28 µg/dan v kontinuirani infuziji	14-dnevni interval brez zdravljenja
Manj kot 45 kg (odmerek glede na BSA)	5 µg/m ² /dan v kontinuirani infuziji (ne sme preseči 9 µg/dan)	15 µg/m ² /dan v kontinuirani infuziji (ne sme preseči 28 µg/dan)		15 µg/m ² /dan v kontinuirani infuziji (ne sme preseči 28 µg/dan)	

Pediatrični bolniki s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem lahko prejmejo 1 cikel zdravljenja z zdravilom BLINCYTO po indukciji in 2 blokii konsolidacijske kemoterapije. Glejte spodnjo preglednico za priporočeni dnevni odmerek glede na telesno maso za postindukcijsko kemoterapijo za pediatrične bolnike s prvim recidivom ALL predhodniških celic B z visokim tveganjem.

En konsolidacijski cikel	Telesna masa 45 kg ali več (fiksni odmerek)	Telesna masa, manjša od 45 kg (odmerek glede na BSA)
1.–28. dan	28 µg/dan	15 µg/m ² /dan (ne sme preseči 28 µg/dan)

MRD-pozitivna ALL predhodniških celic B

Priporočeni odmerek zdravila BLINCYTO med vsakim 4-tedenskim ciklusom zdravljenja je 28 µg/dan.

Začetni volumen (270 ml) je večji od volumna, danega bolniku (240 ml), s čimer se upošteva črpanje v intravenski sistem, in zagotovi, da bo bolnik prejel celotni odmerek zdravila BLINCYTO.

Pripravljeno končno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO infundirajte skladno z navodili na lekarniški etiketi na pripravljene vrečke pri eni od naslednjih stalnih hitrosti infundiranja:

- hitrost infundiranja 10 ml/uro v trajanju 24 ur
- hitrost infundiranja 5 ml/uro v trajanju 48 ur
- hitrost infundiranja 3,3 ml/uro v trajanju 72 ur
- hitrost infundiranja 2,5 ml/uro v trajanju 96 ur

Trajanje infundiranja mora določiti lečeči zdravnik ob upoštevanju pogostnosti menjav infuzijskih vrečk in bolnikove telesne mase. Ciljni terapevtski odmerek danega zdravila BLINCYTO se ne spremeni.

Aseptična priprava

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje. Priprava zdravila BLINCYTO mora biti:

- opravljena v aseptičnih pogojih in jo mora opraviti usposobljeno osebje v skladu s pravili dobre prakse, še zlasti glede aseptične priprave parenteralnih zdravil.
- pripravljena v komori z laminarnim pretokom ali biološkem varnostnem sistemu ob upoštevanju standardnih previdnostnih ukrepov za varno ravnanje z intravenskimi zdravili.

Zelo pomembno je strogo upoštevanje navodil za pripravo in dajanje, navedenih v tem poglavju, da bi zmanjšali napake pri uporabi zdravila (vključno s premajhnim in prevelikim odmerjanjem).

Dodatna navodila

- Zdravilo BLINCYTO je kompatibilno s poliolefinskimi, PVC ne-dietilheksilftalatnimi (ne-DEHP) ali etilvinilacetatnimi (EVA) infuzijskimi vrečkami/kasetami za črpalke.
- Ob koncu infundiranja neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava raztopine za infundiranje

Potrebna je tudi naslednja oprema, ki pa **ni** vključena v pakiranju:

- sterilne brizge za enkratno uporabo
- igla/igle št. 21-23 (priporočeno)
- voda za injekcije
- infuzijska vrečka z 250 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje;
 - Da bi čim bolj omejili število aseptičnih prenosov, uporabite napolnjeno 250 ml infuzijsko vrečko. **Izračuni odmerka zdravila BLINCYTO temeljijo na običajni prepolnitvi količine od 265 do 275 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje.**
 - Uporabljajte le poliolefinske, PVC ne-dietilheksilftalatne (ne-DEHP) ali etilvinilacetatne (EVA) infuzijske vrečke/kasete za črpalke.
- Poliolefinski, ne-DEHP PVC ali EVA intravenski sistem s sterilnim, apirogenim 0,2 µm linijskim filtrom, ki minimalno veže beljakovine.
 - Poskrbite, da je sistem kompatibilen z infuzijsko črpalko.

Zdravilo BLINCYTO rekonstituirajte z vodo za injekcije. Vial zdravila BLINCYTO ne rekonstituirajte z raztopino (stabilizatorjem).

Intravenski sistem pripravite samo z raztopino v vrečki, ki vsebuje KONČNO pripravljeno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO. Ne pripravljajte z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

Rekonstitucija zdravila BLINCYTO

1. Določite število vial zdravila BLINCYTO, potrebnih za odmerek, in trajanje infundiranja.
2. Z brizgo rekonstituirajte vsako vialo zdravila BLINCYTO prašek za koncentrat s 3 ml vode za injekcije. Vodo usmerite ob stenah vialo zdravila BLINCYTO, in ne neposredno na liofiliziran prašek.
 - **Zdravila BLINCYTO prašek za koncentrat ne rekonstituirajte z raztopino (stabilizatorjem).**
 - Z dodatkom vode za injekcije prašku za koncentrat nastane celotna količina 3,08 ml za končno koncentracijo zdravila BLINCYTO 12,5 µg/ml.

3. Previdno zavrtite vsebino, da boste preprečili prekomerno penjenje.
 - **Ne stresajte.**
4. Med rekonstitucijo in pred infundiranjem pregledjte rekonstituirano raztopino glede delcev in spremembe barve. Nastala raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta.
 - **Ne uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje oborino.**

Priprava infuzijske vrečke zdravila BLINCYTO

Preverite predpisani odmerek in trajanje infundiranja za vsako infuzijsko vrečko zdravila BLINCYTO. Da bi zmanjšali napake, **uporabite specifične količine, opisane v preglednicah 1 in 2 za pripravo infuzijske vrečke zdravila BLINCYTO.**

- Preglednica 1 za bolnike, težke 45 kg ali več
 - Preglednica 2 za bolnike, lažje od 45 kg
1. Uporabite napolnjeno infuzijsko vrečko z 250 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, ki običajno vsebuje celoten volumen od 265 do 275 ml.
 2. Za oblogo infuzijske vrečke z uporabo brizge aseptično prenesite 5,5 ml raztopine (stabilizatorja) v infuzijsko vrečko. Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje. Preostanek raztopine (stabilizatorja) zavrzite.
 3. Z brizgo aseptično prenesite potrebno količino raztopine rekonstituiranega zdravila BLINCYTO v infuzijsko vrečko, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje in raztopine (stabilizatorja). Previdno premešajte vsebino vrečke, da boste preprečili penjenje.
 - Glejte preglednico 1 za bolnike, težke 45 kg ali več, za specifično količino rekonstituiranega zdravila BLINCYTO.
 - Glejte preglednico 2 za bolnike, lažje od 45 kg (odmerek glede na BSA), za specifično količino rekonstituiranega zdravila BLINCYTO.
 - Vialo z neuporabljenim rekonstituiranim raztopino zdravila BLINCYTO zavrzite.
 4. V aseptičnih pogojih namestite intravenski sistem na vrečko za infundiranje s sterilnim 0,2-mikronskim filtrom v liniji. Poskrbite, da je intravenski sistem združljiv z infuzijsko črpalko.
 5. Iz infuzijske vrečke odstranite zrak. To je posebej pomembno, če je uporabljena mobilna (ambulantna) infuzijska črpalka.
 6. **Sistem za intravensko infundiranje pripravite le z raztopino v vrečki, ki vsebuje KONČNO pripravljeno raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO.**
 7. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Preglednica 1. Za bolnike s telesno maso 45 kg ali več: volumni natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, raztopine (stabilizatorja) in rekonstituiranega zdravila BLINCYTO, ki jih je treba dodati v infuzijsko vrečko

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)		250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)		
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)		5,5 ml		
			Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Količina	Viale
24 ur	9 µg/dan	10 ml/uro	0,83 ml	1
	28 µg/dan	10 ml/uro	2,6 ml	1
48 ur	9 µg/dan	5 ml/uro	1,7 ml	1
	28 µg/dan	5 ml/uro	5,2 ml	2
72 ur	9 µg/dan	3,3 ml/uro	2,5 ml	1
	28 µg/dan	3,3 ml/uro	8 ml	3

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)			250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)			5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
			Količina	Viale
96 ur	9 µg/dan	2,5 ml/uro	3,3 ml	2
	28 µg/dan	2,5 ml/uro	10,7 ml	4

Preglednica 2. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 45 kg: volumni natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, raztopine (stabilizatorja) in rekonstituiranega zdravila BLINCYTO, ki jih je treba dodati v infuzijsko vrečko

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
24 ur	5 µg/m ² /dan	10 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m ²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
24 ur	15 µg/m ² /dan	10 ml/uro	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
48 ur	5 µg/m ² /dan	5 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
48 ur	15 µg/m ² /dan	5 ml/uro	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
72 ur	5 µg/m ² /dan	3,3 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m ²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
72 ur	15 µg/m ² /dan	3,3 ml/uro	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
96 ur	5 µg/m ² /dan	2,5 ml/uro	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

Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (začetni odmerek)				250 ml (običajni volumen prepolnitve od 265 do 275 ml)	
Raztopina (stabilizator) (fiksna količina za trajanje infuzije 24, 48, 72 in 96 ur)				5,5 ml	
Trajanje infuzije	Odmerek	Hitrost infundiranja	Telesna površina (BSA) (m ²)*	Rekonstituirano zdravilo BLINCYTO	
				Količina	Viale
96 ur	15 µg/m ² /dan	2,5 ml/uro	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 = telesna površina bolnika

*Varnost uporabe zdravila BLINCYTO pri BSA, manjši od 0,4 m², ni bila ugotovljena.

Za navodila za dajanje glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Način uporabe

Pomembna opomba: Infuzijske linije zdravila BLINCYTO ne izpirajte, zlasti ne pri zamenjavi infuzijskih vrečk. Izpiranje pri zamenjavi vrečk ali po koncu infundiranja lahko povzroči povečanje odmerka in s tem povezane zaplete. Pri dajanju po večlumenskem katetru je treba zdravilo BLINCYTO infundirati skozi namensko svetlino.

Raztopina za infundiranje zdravila BLINCYTO se uporablja v kontinuirani intravenski infuziji z infuzijsko črpalko in stalno hitrostjo dotoka v obdobju do 96 ur.

Raztopino za infundiranje zdravila BLINCYTO je treba dati po intravenskem sistemu, ki ima v liniji sterilni, apirogen 0,2-mikrometrski filter, ki minimalno veže beljakovine.

Infuzijsko vrečko je treba zamenjati vsaj na 96 ur; zaradi sterilnosti jo mora zamenjati zdravstveni delavec.

Pogoji shranjevanja in rok uporabnosti

Neodprte vial:

5 let (2 °C – 8 °C)

Rekonstituirana raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C ali 4 ure pri temperaturi do vključno 27 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino razredčiti takoj, razen če postopek rekonstitucije preprečuje tveganje za mikrobnno kontaminacijo. Če ni razredčena takoj, so časi shranjevanja in pogoji med uporabo odgovornost uporabnika.

Razredčena raztopina (pripravljena infuzijska vrečka)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 10 dni pri temperaturi od 2 °C – 8 °C ali 96 ur pri temperaturi do vključno 27 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljene infuzijske vrečke uporabiti takoj. Če niso uporabljene takoj, so časi shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C, razen če ni razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.