

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BLINCYTO 38,5 mikrogramu prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje blinatumomabum 38,5 mikrogramu.

Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá blinatumomabum o výsledné koncentraci 12,5 mikrogramu/ml.

Blinatumomab je vyráběn ovariálními buňkami čínských křečků pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok.

BLINCYTO prášek (prášek pro koncentrát): Bílý až téměř bílý prášek.

Roztok (stabilizátor): Bezbarvý až světle žlutý, čirý roztok s pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

BLINCYTO je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých s CD19 pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). U pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní B-prekurzorovou ALL je indikován tam, kde došlo k selhání léčby alespoň 2 inhibitory tyrosinkinázy (TKI) a kde nejsou jiné možnosti léčby.

BLINCYTO je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-prekurzorovou ALL v první nebo druhé kompletní remisi s minimálním reziduálním onemocněním (minimal residual disease, MRD) vyšším nebo rovným 0,1 %.

Přípravek BLINCYTO je indikován jako monoterapie k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku nebo starších s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-prekurzorovou ALL, která je refrakterní nebo relabovaná po podání nejméně dvou předchozích terapií nebo relabovaná po předchozí alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Přípravek BLINCYTO je indikován jako monoterapie k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku nebo starších s vysokorizikovým prvním relapsem Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-prekurzorové ALL v rámci konsolidační léčby (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se má zahájit pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě hematologických malignit. Pacienti léčení přípravkem BLINCYTO mají dostat edukační materiál pro pacienty a pečovatele a kartu pacienta.

Při léčbě relabované nebo refrakterní B-prekurzorové ALL při zahájení a minimálně v prvních 9 dnech prvního cyklu a prvních 2 dnech druhého cyklu se doporučuje hospitalizace.

Při léčbě Philadelphia chromozom negativní MRD pozitivní B-prekurzorové ALL se doporučuje hospitalizace minimálně v prvních 3 dnech prvního cyklu a prvních 2 dnech následujících cyklů.

U pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL se doporučuje hospitalizace minimálně v prvních 3 dnech cyklu.

U pacientů s klinicky relevantní patologií centrálního nervového systému (CNS) v současné době nebo v anamnéze (viz bod 4.4) je doporučena hospitalizace minimálně prvních 14 dnů prvního cyklu. Ve druhém cyklu je doporučena hospitalizace minimálně 2 dny a klinické rozhodnutí má být založeno na toleranci přípravku BLINCYTO v prvním cyklu. Je třeba dbát opatrnosti, jelikož byly pozorovány případy pozdního výskytu prvních neurologických příhod.

Zahájení všech dalších cyklů a opakované zahájení (např. jestliže je léčba přerušena na 4 a více hodin) se doporučuje provádět za dohledu zdravotnického pracovníka nebo během hospitalizace.

Dávkování

Relabovaná nebo refrakterní B-prekurzorová ALL

Pacienti s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL mohou dostat 2 cykly léčby. Jeden cyklus léčby představuje 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze. Cykly jsou odděleny 14denním (2týdenním) intervalem bez léčby.

Pacienti, kteří dosáhli úplné remise (CR/CRh*) po dvou léčebných cyklech, mohou dostat až 3 další cykly konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO, a to na základě individuálního vyhodnocení poměru přínosů a rizik.

Doporučená denní dávka závisí na tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 1). Pacienti s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší dostávají fixní dávku a u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg se dávka vypočítává podle plochy povrchu těla (BSA).

Tabulka 1. Doporučené dávkování přípravku BLINCYTO pro relabující nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL

Tělesná hmotnost pacienta	1. cyklus			Následné cykly	
	1.–7. den	8.–28. den	29.–42. den	1.–28. den	29.–42. den
45 kg nebo vyšší (<i>fixní dávka</i>)	9 µg/den kontinuální infuzí	28 µg/den kontinuální infuzí	14denní interval bez léčby	28 µg/den kontinuální infuzí	14denní interval bez léčby
Nižší než 45 kg (<i>Dávka podle BSA</i>)	5 µg/m ² /den kontinuální infuzí (<i>maximálně 9 µg/den</i>)	15 µg/m ² /den kontinuální infuzí (<i>maximálně 28 µg/den</i>)		15 µg/m ² /den kontinuální infuzí (<i>maximálně 28 µg/den</i>)	

Vysokorizikový první relaps B-prekurzorové ALL

Pediatričtí pacienti s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL mohou dostat 1 cyklus léčby přípravkem BLINCYTO po indukci a 2 sériích konsolidační chemoterapie. Jeden cyklus léčby představuje 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze. Doporučená denní dávka podle tělesné hmotnosti pacienta pro pediatrické pacienty viz tabulka 2.

Tabulka 2. Doporučené dávkování přípravku BLINCYTO pro pediatrické pacienty s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL po indukční chemoterapii

Jeden konsolidační cyklus	Tělesná hmotnost pacienta 45 kg nebo vyšší (fixní dávka)	Tělesná hmotnost pacienta nižší než 45 kg (dávka podle BSA)
1.–28. den	28 µg/den	15 µg/m ² /den (maximálně 28 µg/den)

Doporučení pro premedikaci a další medikaci

U dospělých pacientů se má podat 20 mg dexamethasonu intravenózně 1 hodinu před zahájením každého cyklu léčby přípravkem BLINCYTO.

U pediatrických pacientů se má podat dexamethason 10 mg/m² (maximálně 20 mg) perorálně nebo intravenózně 6 až 12 hodin před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO (1. cyklus, 1. den). Následovat má podání dexamethasonu 5 mg/m² perorálně nebo intravenózně během 30 minut před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO (1. cyklus, 1. den).

Doporučuje se použít antipyretikum (např. paracetamol) ke snížení pyrexie v prvních 48 hodinách každého léčebného cyklu.

Před léčbou a během léčby přípravkem BLINCYTO se doporučuje profylaxe intratekální chemoterapií k zabránění relapsu ALL v centrálním nervovém systému.

Předléčba u pacientů se silnou nádorovou zátěží

Pacienti s ≥ 50 % leukemických blastů v kostní dřeni nebo $> 15\,000$ /mikrolitr leukemických blastů v periferní krvi se léčí dexamethasonem (maximálně 24 mg/den).

MRD pozitivní B-prekurzorová ALL

Při zvažování použití přípravku BLINCYTO jako léčby Philadelphia chromozom negativní MRD pozitivní B-prekurzorové ALL má být kvantifikovatelná MRD potvrzena validovaným testem s minimální citlivostí 10^{-4} (viz bod 5.1). Klinické testování MRD, bez ohledu na volbu techniky, má provádět kvalifikovaná laboratoř, která je s touto technikou obeznámena, podle dobře zavedených technických pokynů.

Pacienti mohou dostat 1 cyklus indukční léčby a následně až 3 další cykly konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO. Jeden cyklus indukční nebo konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO je 28 dní (4 týdny) kontinuální intravenózní infuze s následným 14denním (2týdenním) intervalem bez léčby (celkem 42 dní). Většina pacientů, kteří reagují na blinatumomab, dosáhla odpovědi po 1 cyklu (viz bod 5.1). Proto má ošetřující lékař posoudit potenciální přínos a rizika spojená s pokračující léčbou u pacientů, u nichž nedošlo k hematologickému a/nebo klinickému zlepšení po 1 léčebném cyklu.

Doporučená dávka (pro pacienty s tělesnou hmotností nejméně 45 kg):

Léčebný cyklus / léčebné cykly	
Indukční cyklus 1	
1.-28. den	29.-42. den
28 µg/den	14denní interval bez léčby
Konsolidační cykly 2-4	
1.-28. den	29.-42. den
28 µg/den	14denní interval bez léčby

Doporučení pro premedikaci a další medikaci

Prednison 100 mg intravenózně nebo ekvivalent (např. dexamethason 16 mg) se má podat 1 hodinu před zahájením každého cyklu léčby přípravkem BLINCYTO.

Doporučuje se použít antipyretikum (např. paracetamol) ke snížení pyrexie v prvních 48 hodinách každého léčebného cyklu.

Před léčbou a během léčby přípravkem BLINCYTO se doporučuje profylaxe intratekální chemoterapií k zabránění relapsu ALL v centrálním nervovém systému.

Úpravy dávky

U pacientů s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL a u pacientů s Philadelphia chromozom negativní MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL, kteří dostávají přípravek BLINCYTO, je třeba zvážit dočasné nebo trvalé vysazení přípravku BLINCYTO v případě těchto závažných (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) toxicit (viz bod 4.4): syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu, neurologická toxicita, zvýšené hladiny jaterních enzymů a všechny další klinicky významné toxicity.

Jestliže přerušení léčby po nežádoucím účinku netrvá déle než 7 dní, pokračujte stejným cyklem do celkové délky infuze 28 dní včetně dní před a po přerušení v daném cyklu. Jestliže přerušení léčby po nežádoucím účinku trvá déle než 7 dní, zahajte nový cyklus. Jestliže úprava toxicity trvá déle než 14 dní, vysaďte BLINCYTO trvale, pokud to není uvedeno jinak v tabulce níže.

Toxicita	Stupeň*	Postup u pacientů s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší	Postup u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg
Syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu	Stupeň 3	Přerušte BLINCYTO až do úpravy, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den.	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do úpravy, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m ² /den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m ² /den.
	Stupeň 4	Vysaďte BLINCYTO trvale.	Vysaďte BLINCYTO trvale.

Toxicita	Stupeň*	Postup u pacientů s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší	Postup u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg
Neurologická toxicita	Záchvat	V případě, že se objeví více než 1 epileptický záchvat, vysad'te BLINCYTO trvale.	V případě, že se objeví více než 1 epileptický záchvat, vysad'te BLINCYTO trvale.
	Stupeň 3	Přeruš'te podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a nejméně po dobu 3 dnů, potom opět zahaj'te léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávkou na 28 µg/den. Před opětovným podáním přípravku premedikujte dexamethasonem v dávce 24 mg. Potom dávkou dexamethasonu během 4 dnů postupně snižujte. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 9 µg/den nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, vysad'te BLINCYTO trvale.	Přeruš'te podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a nejméně po dobu 3 dnů a potom opět zahaj'te léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m ² /den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávkou na 15 µg/m ² /den. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 5 µg/m ² /den, nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, vysad'te BLINCYTO trvale.
	Stupeň 4	Vysad'te BLINCYTO trvale.	Vysad'te BLINCYTO trvale.
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Stupeň 3	Je-li zvýšení klinicky významné, přeruš'te podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a potom opět zahaj'te léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávkou na 28 µg/den.	Je-li zvýšení klinicky významné, přeruš'te podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná), potom opět zahaj'te léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m ² /den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávkou na 15 µg/m ² /den.
	Stupeň 4	Zvaž'te trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.	Zvaž'te trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.
Jiné klinicky významné (podle určení ošetřujícího lékaře) nežádoucí účinky	Stupeň 3	Přeruš'te podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a potom opět zahaj'te léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávkou na 28 µg/den.	Přeruš'te podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná), potom opět zahaj'te léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m ² /den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávkou na 15 µg/m ² /den.
	Stupeň 4	Zvaž'te trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.	Zvaž'te trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.

* Na základě společných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody (CTCAE) NCI, verze 4.0. Stupeň 3 je těžký a stupeň 4 je život ohrožující.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů (≥ 65 let věku) není nutná, viz bod 5.1. Zkušenosti s přípravkem BLINCYTO u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Na základě farmakokinetických analýz úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla hodnocena.

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických analýz se nepředpokládá žádný vliv stavu jaterních funkcí při zahájení léčby na expozici blinatumomabu a úprava počáteční dávky není nutná (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO u dětí < 1 rok nebyla dosud stanovena. Údaje pro děti ve věku < 7 měsíců nejsou k dispozici. V současnosti dostupné údaje u dětí jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek BLINCYTO je pro intravenózní podání.

Návod na zacházení a přípravu léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

Přípravek BLINCYTO podávejte jako kontinuální intravenózní infuzi konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy po dobu až 96 hodin. Pumpa musí být programovatelná, zamykatelná, neelastomerická a mít alarm.

Počáteční objem (270 ml) je větší než objem podávaný pacientovi (240 ml), protože je v něm započítáno napouštění intravenózní linky a zajišťuje, aby pacient dostal celou dávku přípravku BLINCYTO.

Podajte infuzi připraveného finálního infuzního roztoku BLINCYTO podle pokynů uvedených na označení přípravku na připraveném vaku jednou z následujících konstantních rychlostí infuze:

- Rychlost infuze 10 ml/hod. při trvání infuze 24 hodin
- Rychlost infuze 5 ml/hod. při trvání infuze 48 hodin
- Rychlost infuze 3,3 ml/hod. při trvání infuze 72 hodin
- Rychlost infuze 2,5 ml/hod. při trvání infuze 96 hodin

Infuzi připraveného finálního infuzního roztoku BLINCYTO podejte pomocí intravenózního setu, který obsahuje sterilní, nepyrogenní 0,2µm in-line filtr s nízkou vazbou bílkovin.

Důležitá poznámka: Neproplachujte infuzní linku s přípravkem BLINCYTO ani intravenózní katetr, zvláště při výměně infuzních vaků. Proplachování při výměně vaků nebo po dokončení infuze může vést k nadměrné dávce a komplikacím. Při podávání vícenásobným žilním katetrem se má přípravek BLINCYTO podávat infuzí přes vlastní lumen linky.

Délku trvání infuze zvolí ošetřující lékař na základě zvážení frekvence výměn infuzního vaku a tělesné hmotnosti pacienta. Cílová podaná terapeutická dávka přípravku BLINCYTO se nemění.

Výměna infuzního vaku

Infuzní vak musí zdravotnický pracovník vyměnit minimálně každých 96 hodin z důvodů zachování sterility.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Neurologické příhody

Byly pozorovány neurologické příhody včetně příhod s fatálním zakončením. Neurologické příhody 3. stupně (CTCAE verze 4.0) nebo vyššího stupně (těžké nebo život ohrožující) po zahájení léčby blinatumomabem zahrnovaly encefalopatii, epileptické záchvaty, poruchy řeči, poruchy vědomí, zmatenost a dezorientaci a poruchy koordinace a rovnováhy. U pacientů, u kterých došlo k neurologické příhodě, byl medián doby do výskytu první příhody během prvních 2 týdnů léčby a většina příhod odezněla po přerušení léčby a nepříliš často vedla k ukončení léčby přípravkem BLINCYTO.

Starší pacienti mohou být náchylnější k závažným neurologickým příhodám, jako je kognitivní porucha, encefalopatie a zmatenost.

U pacientů s anamnézou neurologických známek a příznaků (jako jsou závratě, hypestézie, hyporeflexie, třes, dysestézie, parestézie a poruchy paměti) byl pozorován vyšší výskyt neurologických příhod (jako jsou třes, závratě, stavy zmatenosti, encefalopatie a ataxie). Medián doby do výskytu první neurologické příhody u těchto pacientů byl během prvního cyklu léčby.

Zkušenosti u pacientů s klinicky významnou patologií CNS přítomnou v současné době nebo v anamnéze (např. epilepsie, epileptické záchvaty, paréza, afázie, cévní mozková příhoda, těžké poranění mozku, demence, Parkinsonova choroba, onemocnění mozečku, organický mozkový syndrom a psychóza) jsou omezené, jelikož tyto pacienti byli vyloučeni z klinických studií. U této populace existuje možnost vyššího rizika neurologických příhod. Je třeba pečlivě zvážit možné přínosy léčby oproti riziku neurologických příhod a při podávání přípravku BLINCYTO je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost.

Zkušenosti s blinatumomabem u pacientů s dokumentovanou aktivní ALL v CNS nebo mozkomíšním moku (CSF) jsou omezené. Avšak v klinických studiích byli pacienti léčeni blinatumomabem po odstranění blastů v CSF terapií cílenou na CNS (např. intratekální chemoterapie). Proto po vyčištění CSF může být zahájena léčba přípravkem BLINCYTO.

Doporučuje se, aby před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO byli pacienti neurologicky vyšetřeni a aby byli pacienti klinicky sledováni z hlediska přítomnosti známek a příznaků neurologických příhod (např. test psaní). Léčba těchto známek a příznaků do jejich odeznění může vyžadovat buď dočasné přerušení nebo trvalé vysazení přípravku BLINCYTO (viz bod 4.2). V případě epileptických záchvatů se doporučuje sekundární prevence vhodnými antikonvulzivy (např. levetiracetamem).

Infekce

U pacientů léčených blinatumomabem byly pozorovány těžké infekce včetně sepse, pneumonie, bakteriémie, oportunních infekcí a infekcí v místě katétru, z nichž některé byly život ohrožující nebo fatální. Dospělí pacienti s výkonnostním stavem 2 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) před zahájením léčby měli vyšší výskyt těžkých infekcí v porovnání s pacienty s ECOG

výkonnostním stavem < 2. Zkušenosti s léčbou přípravkem BLINCYTO u pacientů s aktivní nekontrolovanou infekcí jsou omezené.

Pacienti léčení přípravkem BLINCYTO mají být klinicky sledováni z hlediska přítomnosti známek a příznaků infekce a příslušným způsobem léčeni. Léčba infekcí vyžaduje buď dočasné přerušení nebo trvalé vysazení přípravku BLINCYTO (viz bod 4.2).

Syndrom z uvolnění cytokinů a infuzní reakce

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byl hlášen syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), který může být život ohrožující nebo fatální (stupeň ≥ 4) (viz bod 4.8).

Závažné nežádoucí účinky, které mohou být známkami a příznaky CRS, zahrnovaly pyrexii, astenii, bolest hlavy, hypotenzi, zvýšení hladiny celkového bilirubinu a nauzeu; méně často tyto příhody vedly k vysazení přípravku BLINCYTO. Medián doby do nástupu příhod CRS byl 2 dny. Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska známek a příznaků těchto příhod.

S CRS se často vyskytovaly diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) a syndrom zvýšené permeability kapilár (CLS, tj. hypotenze, hypoalbuminémie, otoky a hemokoncentrace) (viz bod 4.8). Pacienty se syndromem zvýšené permeability kapilár je třeba okamžitě léčit.

Hemofagocytující histiocytóza/syndrom aktivovaných makrofágů (MAS) byly méně často zaznamenány jako součást CRS.

Infuzní reakce mohou být klinicky nerozlišitelné od manifestace CRS (viz bod 4.8). Infuzní reakce byly obecně rychlé, dostavovaly se do 48 hodin od zahájení infuze. Avšak někteří pacienti uváděli opožděný nástup infuzních reakcí nebo jejich výskyt v pozdějších cyklech. Pacienty je třeba pečlivě pozorovat z hlediska infuzních reakcí, a to zejména při zahájení prvního a druhého léčebného cyklu, a řádně je léčit. Doporučuje se použití antipyretik (např. paracetamolu) v prvních 48 hodinách každého cyklu ke snížení pyrexie. Pro zmírnění rizika CRS je důležité zahájit léčbu přípravkem BLINCYTO (cyklus 1, dny 1-7) úvodní dávkou doporučenou v bodě 4.2.

Léčba těchto příhod může vyžadovat buď dočasné přerušení nebo vysazení léčby přípravkem BLINCYTO (viz bod 4.2).

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byl pozorován syndrom nádorového rozpadu (TLS), který může být život ohrožující nebo fatální (stupeň ≥ 4).

V prevenci a léčbě TLS během léčby přípravkem BLINCYTO se mají použít vhodná preventivní opatření včetně razantní hydratace a antihyperurikemické léčby (jako alopurinol nebo rasburikáza), zejména u pacientů s vyšší leukocytózou nebo vysokou nádorovou zátěží. Pacienty je třeba v prvních 48 hodinách po první infuzi pečlivě sledovat z hlediska známek a příznaků TLS včetně funkce ledvin a rovnováhy tekutin. V klinických studiích byl pozorován zvýšený výskyt TLS u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin nebo normální funkcí ledvin. Léčba těchto příhod může vyžadovat buď dočasné přerušení nebo vysazení léčby přípravkem BLINCYTO (viz bod 4.2).

Neutropenie a febrilní neutropenie

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byla pozorována neutropenie a febrilní neutropenie včetně život ohrožujících případů. Během infuze přípravku BLINCYTO je třeba rutinně monitorovat a řádně léčit laboratorní parametry (včetně, ale ne pouze počet leukocytů a absolutní počet neutrofilů), zejména v prvních 9 dnech prvního cyklu.

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

Při léčbě přípravkem BLINCYTO bylo zaznamenáno přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů. Většina těchto příhod byla pozorována v prvním týdnu po zahájení léčby a nebylo nutné přerušit ani ukončit léčbu přípravkem BLINCYTO (viz bod 4.8).

Před zahájením a během léčby přípravkem BLINCYTO se má provádět monitorování hladin alanin aminotransferázy (ALT), aspartát aminotransferázy (AST), gama-glutamyl transferázy (GGT) a celkového sérového bilirubinu, a to zejména v prvních 48 hodinách prvních 2 cyklů. Léčba těchto příhod může vyžadovat buď dočasné přerušit nebo vysazení léčby přípravkem BLINCYTO (viz bod 4.2).

Pankreatitida

Život ohrožující nebo fatální pankreatitida byla zaznamenána u pacientů užívajících přípravek BLINCYTO v klinických studiích a po uvedení na trh. Terapie vysokými dávkami steroidů může být v některých případech příčinou pankreatitidy.

U pacientů mají být pečlivě sledovány známky a příznaky pankreatitidy. Hodnocení pacienta může zahrnovat fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření sérových amyláz a lipáz a vyšetření břicha zobrazovací metodou, jako je například ultrazvuk a jiná vhodná diagnostická metoda. Léčba pankreatitidy může vyžadovat buď dočasné přerušit nebo ukončení podávání přípravku BLINCYTO (viz bod 4.2).

Leukoencefalopatie včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byly při vyšetření lebky magnetickou rezonancí (MRI) pozorovány změny svědčící pro leukoencefalopatii, a to zejména u pacientů s předchozím ozařováním lebky a antileukemickou chemoterapií (včetně vysokých systémových dávek methotrexátu nebo intratekálně podávaného cytarabinu). Klinický význam těchto změn při zobrazovacím vyšetření není znám.

Vzhledem k potenciálu léku pro progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) mají být pacienti sledováni z hlediska přítomnosti jejích známek a příznaků. V případě podezřelé příhody je třeba zvážit konziliární vyšetření neurologem, MRI mozku a vyšetření mozkomíšního moku (CSF), viz bod 4.8.

CD19-negativní relaps

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byl hlášen CD19-negativní relaps B-prekurzorové ALL. V době testování kostní dřeně by měla být věnována zvláštní pozornost hodnocení exprese CD19.

Změna linie z ALL na akutní myeloidní leukemii (AML)

Změna linie z ALL na AML byla vzácně hlášena u pacientů s relapsem, kteří byli léčeni přípravkem BLINCYTO, včetně těch, kteří při počáteční diagnóze neměli žádné imunofenotypové a/nebo cytogenetické abnormality. U všech pacientů s relapsem má být sledována přítomnost AML.

Imunizace

Bezpečnost imunizace vakcínami s živými viry během léčby nebo po léčbě přípravkem BLINCYTO nebyla studována. Očkování vakcínami s živými viry se nedoporučuje nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO, během léčby a až do úpravy B-lymfocytů na normální hodnoty po posledním léčebném cyklu.

Vzhledem k možné depleci B buněk u novorozenců po expozici blinatumomabu během těhotenství mají být novorozenci sledováni pro depleci B buněk a očkování vakcínami s živými viry se má odložit až do obnovení počtu B buněk u novorozence (viz bod 4.6).

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 48 hodin po léčbě přípravkem BLINCYTO používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Chyby medikace

Při léčbě přípravkem BLINCYTO byly pozorovány chyby medikace. Je velmi důležité přísně dodržovat návody k přípravě (včetně rekonstituce a ředění) a podání, aby chyby medikace byly minimalizovány (včetně poddávkování a předávkování) (viz bod 4.2).

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku během 24 hodinové infuze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Výsledky testu *in vitro* na lidských hepatocytech naznačují, že blinatumomab neovlivňuje aktivitu enzymu CYP450.

Zahájení léčby přípravkem BLINCYTO způsobuje přechodné uvolnění cytokinů v prvních dnech léčby, které mohou způsobovat supresi enzymů CYP450. Pacienti, kteří dostávají léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty CYP450 a transportérů, mají být během této doby sledování z hlediska výskytu nežádoucích účinků (např. warfarin) nebo lékových koncentrací (např. cyklosporin). Dávka souběžně používaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 48 hodin po léčbě blinatumomabem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Studie reprodukční toxicity s blinatumomabem nebyly provedeny. Ve studii embryo-fetální vývojové toxicity provedené u myši procházely surogátní myši molekuly placentou a nevyvolávaly embryotoxicitu nebo teratogenitu (viz bod 5.3). U březích myši byla pozorována očekávaná deplece B a T buněk, ale hematologické účinky u plodů nebyly hodnoceny.

Nejsou k dispozici žádná data o použití blinatumomabu u těhotných žen.

Blinatumomab nemá být použit v těhotenství, pokud možný přínos léčby nepřevyší možné riziko pro plod.

V případě expozice během těhotenství se dá očekávat deplece B buněk u novorozenců vzhledem k farmakologickým vlastnostem přípravku. Proto novorozenci mají být sledováni pro depleci B buněk a očkováni vakcínami s živými viry se má odložit až do obnovení počtu B buněk (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se blinatumomab nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě jeho farmakologických vlastností nemůže být vyloučeno riziko pro kojence. Proto je z preventivních důvodů kojení kontraindikováno během léčby a nejméně 48 hodin po léčbě blinatumomabem.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky blinatumomabu na fertilitu. Ve 13týdenních studiích toxicity se surogátní myší molekulou nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí myší reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Blinatumomab má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může se vyskytnout zmatenost a dezorientace, poruchy koordinace a rovnováhy, riziko epileptických záchvatů a poruch vědomí (viz bod 4.4). Vzhledem k potenciálu neurologických příhod pacienti léčení blinatumomabem nesmějí řídit, pracovat v rizikovém povolání nebo provádět aktivity jako je řízení či obsluha těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů po dobu podávání blinatumomabu. Pacienti musí být poučeni, že se u nich mohou vyskytnout neurologické příhody.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodu byly identifikované v klinických studiích u pacientů s B-prekurzorovou ALL (n = 1 045).

Nejzávažnější nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby blinatumomabem, jsou: infekce (22,6 %), neurologické příhody (12,2 %), neutropenie/febrilní neutropenie (9,1 %), syndrom z uvolnění cytokinů (2,7 %) a syndrom nádorového rozpadu (0,8 %).

Nejčastější nežádoucí účinky byly: pyrexie (70,8 %), infekce – nespécifikovaný patogen (41,4 %), reakce související s infuzí (33,4 %), bolest hlavy (32,7 %), nauzea (23,9 %), anémie (23,3 %), trombocytopenie (21,6 %), otoky (21,4 %), neutropenie (20,8 %), febrilní neutropenie (20,4 %), průjem (19,7 %), zvracení (19,0 %), vyrážka (18,0 %), zvýšení hladin jaterních enzymů (17,2 %), kašel (15,0 %), bakteriální infekce (14,1 %), třes (14,1 %), syndrom z uvolnění cytokinů (13,8 %), leukopenie (13,8 %), zácpa (13,5 %), snížení hladin imunoglobulinů (13,4 %), virová infekční onemocnění (13,3 %), hypotenze (13,0 %), bolest zad (12,5 %), zimnice (11,7 %), , bolest břicha (10,6 %), tachykardie (10,6 %), insomnie (10,4 %), bolest končetin (10,1 %) a mykotické infekce (9,6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a kategorie frekvence. Kategorie frekvence byly stanoveny podle přibližné četnosti výskytu hlášené pro každý nežádoucí účinek v klinických studiích u pacientů s B-prekurzorovou ALL (n = 1 045). U každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedené v sestupném pořadí závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Infekce a infestace	Bakteriální infekce ^{a, b} Virové infekce ^{a, b} Infekce – nespécifikované patogeny ^{a, b}	Sepse Pneumonie Plísňové infekce ^{a, b}	
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie Anémie ¹ Neutropenie ² Trombocytopenie ³ Leukopenie ⁴	Leukocytóza ⁵ Lymfopenie ⁶	Lymfadenopatie Hematofagická histiocytóza

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů ^a	Hypersenzitivita	Cytokinová bouře
Poruchy metabolismu a výživy		Syndrom nádorového rozpadu	
Psychiatrické poruchy ^a	Insomnie	Stav zmatenosti Dezorientace	
Poruchy nervového systému ^a	Bolest hlavy Třes	Encefalopatie Afázie Parestezie Záchvat Kognitivní porucha Zhoršení paměti Závratě Somnolence Hypestezie Porucha kraniálního nervu ^b Ataxie	Porucha řeči
Srdeční poruchy	Tachykardie ⁷		
Cévní poruchy	Hypotenze ⁸ Hypertenze ⁹	Zrudnutí	Syndrom zvýšené permeability kapilár
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Dyspnoe Produktivní kašel Respirační selhání Sípot	Námahová dušnost Akutní respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem Zvracení Zácpa Bolest břicha		Pankreatitida ^a
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinémie ^{a, 10}	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ¹¹		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad Bolest končetiny	Bolest kostí	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie ¹² Zimnice Otok ¹³	Bolest na hrudi ¹⁴ Bolest	
Vyšetření	Zvýšení hladin jaterních enzymů ^{a, 15} Snížené imunoglobuliny ¹⁶	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ¹⁷		

^a Další informace jsou uvedeny v bodě Popis vybraných nežádoucích účinků.

^b Termíny skupin s vysokou úrovní podle MedDRA (MedDRA verze 23.0).

Příhody, které představují stejný zdravotní stav nebo pojem, byly seskupeny a jsou uváděny jako jediná nežádoucí příhoda v tabulce výše. Termíny relevantní k nežádoucí příhodě jsou uvedeny níže:

¹ Anémie zahrnuje anémii a snížení hemoglobinu.

² Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížení počtu neutrofilů.

- ³ Trombocytopenie zahrnuje snížení počtu trombocytů a trombocytopenii.
- ⁴ Leukopenie zahrnuje leukopenii a snížení počtu leukocytů.
- ⁵ Leukocytóza zahrnuje leukocytózu a zvýšení počtu leukocytů.
- ⁶ Lymfopenie zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii.
- ⁷ Tachykardie zahrnuje sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii, tachykardii, atriální tachykardii a ventrikulární tachykardii.
- ⁸ Hypotenze zahrnuje pokles krevního tlaku a hypotenzi.
- ⁹ Hypertenze zahrnuje zvýšení krevního tlaku a hypertenzi.
- ¹⁰ Hyperbilirubinémie zahrnuje zvýšení krevního bilirubinu a hyperbilirubinémii.
- ¹¹ Vyrážka zahrnuje erytém, vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, svědivou vyrážku, vyrážku v místě katetru, pustulózní vyrážku, vyrážku na genitálu, papulózní vyrážku a vezikulózní vyrážku.
- ¹² Pyrexie zahrnuje zvýšení tělesné teploty a pyrexii.
- ¹³ Edém zahrnuje edém kostní dřevě, periorbitální edém, edém víček, edém očí, edém rtů, edém obličeje, lokalizovaný edém, generalizovaný edém, edém, periferní edém, edém v místě infuze, edém ledviny, edém šourku, edém genitálu, plicní edém, edém hrtanu, angioedém, periorální edém a lymfedém.
- ¹⁴ Bolest na hrudi zahrnuje hrudní diskomfort, bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest hrudníku a nekardiální bolest na hrudi.
- ¹⁵ Zvýšení hladiny jaterních enzymů zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, zvýšené funkční jaterní testy a zvýšení transamináz.
- ¹⁶ Snížené hladiny imunoglobulinů zahrnují snížení hladin krevního imunoglobulinu G, snížení imunoglobulinu A v krvi, snížení imunoglobulinu M v krvi, pokles globulinů, hypogamaglobulinémii, hypoglobulinémii a snížené hladiny imunoglobulinů.
- ¹⁷ Reakce související s infuzí je termínem, který zahrnuje termín reakce související s infuzí a následující příhody vyskytující se během prvních 48 hodin infuze a příhody trvající ≤ 2 dny: pyrexie, syndrom uvolnění cytokinů, hypotenze, myalgie, akutní poškození ledvin, hypertenze, vyrážka, tachypnoe, otok obličeje, edém obličeje a erytematózní vyrážka.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické příhody

V randomizované klinické studii fáze III (n = 267) a v jednoramenné studii fáze II (n = 189) u pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL léčených přípravkem BLINCYTO se u 66,0 % pacientů vyskytl jeden nebo více neurologických nežádoucích účinků (včetně psychiatrických poruch) postihujících hlavně CNS. Závažné neurologické nežádoucí účinky byly pozorovány u 11,6 % a nežádoucí neurologické účinky stupně ≥ 3 byly pozorovány u 12,1 % pacientů, z nichž nejčastější závažné nežádoucí účinky byly encefalopatie, třes, afázie a stav zmatenosti. Většina neurologických příhod (80,5 %) byla klinicky reverzibilní a odezněla po přerušení léčby přípravkem BLINCYTO. Medián doby do první příhody byl během prvních 2 týdnů léčby. Jeden případ fatální encefalopatie byl hlášen v dřívější jednoramenné klinické studii fáze II.

Neurologické příhody byly hlášeny u 62,2 % dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (n = 45). Závažné neurologické příhody a neurologické příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 13,3 % dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL.

Neurologické příhody byly hlášeny u 71,5 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL (n = 137), u 22,6 % pacientů se vyskytly závažné příhody. Příhody stupně ≥ 3 a stupně ≥ 4 byly hlášeny u 16,1 % a 2,2 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL.

Pro klinický postup u neurologických příhod, viz bod 4.4.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byly hlášeny život ohrožující nebo fatální (stupeň ≥ 4) virové, bakteriální a plísňové infekce. Kromě toho byly u pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL pozorovány případy reaktivace virové

infekce (např. polyomavirová infekce) v klinické studii fáze II. U pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL s počátečním ECOG výkonnostním stavem 2 byl pozorován vyšší výskyt závažných infekcí v porovnání s pacienty s ECOG výkonnostním stavem < 2. Klinický postup u infekcí viz bod 4.4.

Syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS)

V randomizované klinické studii fáze III (n = 267) a v jednoramenné studii fáze II (n = 189) u pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL léčených přípravkem BLINCYTO se u 14,7 % vyskytly CRS. Závažné reakce CRS byly hlášeny u 2,4 % pacientů s mediánem doby do výskytu 2 dny.

Syndrom uvolnění cytokinů byl hlášen u 8,9 % dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (n = 45), u 2,2 % pacientů se vyskytly závažné příhody. Příhody stupně ≥ 3 nebo ≥ 4 hlášeny nebyly.

Syndrom z uvolnění cytokinů byl hlášen u 2,9 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL (n = 137). Stupeň 3 a závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 1,5 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL; příhody stupně ≥ 4 hlášeny nebyly.

Syndrom zvýšené permeability kapilár byl pozorován u 1 pacienta v klinické studii fáze II u dospělých pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL a u 1 pacienta v klinické studii fáze II u dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL. Syndrom zvýšené permeability kapilár nebyl pozorován u dospělých pacientů v klinické studii fáze II u pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL.

Klinický postup u CRS viz bod 4.4.

Zvýšení hladin jaterních enzymů

V randomizované klinické studii fáze III (n = 267) a v jednoramenné klinické studii fáze II (n = 189) u pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL léčených přípravkem BLINCYTO bylo hlášeno zvýšení hladin jaterních enzymů a související známky/příznaky u 22,4 % pacientů. Závažné nežádoucí příhody a nežádoucí příhody stupně ≥ 3 (jako zvýšení ALT, zvýšení AST a zvýšení bilirubinu v krvi) byly pozorovány u 1,5 %, resp. 13,6 % pacientů. Medián doby do výskytu první příhody byl 4 dny od zahájení léčby přípravkem BLINCYTO.

Zvýšení hladin jaterních enzymů bylo hlášeno u 17,8 % dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (n = 45), u 2,2 % pacientů se vyskytly závažné příhody. Příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 13,3 % a příhody stupně ≥ 4 u 6,7 % dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL.

Zvýšené hladiny jaterních enzymů byly hlášeny u 12,4 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL (n = 137). Příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 8,0 % a příhody stupně ≥ 4 u 4,4 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL.

Trvání hepatálních nežádoucích účinků bylo obecně krátké a rychle odeznělo, často při pokračování nepřerušené léčby přípravkem BLINCYTO.

Klinický postup u zvýšených jaterních enzymů viz bod 4.4.

Pankreatitida

Život ohrožující nebo fatální pankreatitida byla zaznamenána u pacientů užívajících přípravek BLINCYTO v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Průměrná doba do nástupu byla 7,5 dne. Viz bod 4.4 léčba pankreatitidy.

Leukoencefalopatie včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie

Byly hlášeny případy leukoencefalopatie. U pacientů s nálezem při MRI nebo CT vyšetření mozku odpovídajícím leukoencefalopatii se vyskytly souběžně závažné nežádoucí účinky včetně stavu zmatenosti, třesu, kognitivní poruchy, encefalopatie a konvulzí. I když existuje potenciál pro rozvoj progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), v klinických studiích nebyl hlášen žádný potvrzený případ.

Pediatrická populace

Přípravek BLINCYTO byl hodnocen u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL v jednoramenné studii fáze I/II s eskalací/hodnocením dávky (MT103-205), ve které bylo 70 pediatrických pacientů ve věku od 7 měsíců do 17 let léčeno doporučeným režimem dávkování.

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly pyrexie (11,4 %), febrilní neutropenie (11,4 %), syndrom uvolňování cytokinů (5,7 %), sepse (4,3 %), infekce spojené s infuzí (4,3 %), předávkování (4,3 %), konvulze (2,9 %), respirační selhání (2,9 %), hypoxie (2,9 %), pneumonie (2,9 %) a multiorgánové selhání (2,9 %).

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byly podobné jako u dospělých pacientů. Nežádoucí účinky, které byly pozorovány častěji (rozdíl ≥ 10 %) u pediatrické populace ve srovnání s dospělou populací, byly anémie, trombocytopenie, leukopenie, pyrexie, reakce související s infuzí, zvýšení tělesné hmotnosti a hypertenze.

Typ a frekvence nežádoucích účinků byly u různých podskupin pediatrické populace (pohlaví, věk a geografická oblast) podobné.

Při vyšší dávce, než je doporučená dávka, byl ve studii MT103-205 hlášen případ fatálního srdečního selhání v souvislosti se syndromem z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromem nádorového rozpadu, viz bod 4.4.

Přípravek BLINCYTO byl také hodnocen u pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL v randomizované, kontrolované, otevřené studii fáze III (20120215), ve které bylo 54 pacientů ve věku od 1 roku do 18 let léčeno doporučeným dávkovacím režimem pro B-prekurzorovou ALL s vysokorizikovým prvním relapsem. Bezpečnostní profil přípravku BLINCYTO ve studii 20120215 je shodný s bezpečnostním profilem hodnocené pediatrické populace s relabující nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL.

Jiné zvláštní populace

Zkušenosti s přípravkem BLINCYTO u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené. Obecně byla bezpečnost obdobná u starších pacientů (věk ≥ 65 let) a u pacientů mladších než 65 let léčených přípravkem BLINCYTO. Starší pacienti však mohou být náchylnější k závažným neurologickým příhodám, jako je kognitivní porucha, encefalopatie a zmatenost.

Starší pacienti s MRD pozitivní ALL léčení přípravkem BLINCYTO mohou mít ve srovnání s mladšími pacienty zvýšené riziko hypogamaglobulinémie. Doporučuje se sledovat hladiny imunoglobulinů u starších pacientů během léčby přípravkem BLINCYTO.

Bezpečnost přípravku BLINCYTO nebyla studovaná u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Imunogenita

V klinických studiích s dospělými pacienty s ALL léčenými přípravkem BLINCYTO bylo méně než 2 % pozitivně testováno na protilátky proti blinatumomabu. Z pacientů, u kterých se vytvořily

protilátky proti blinatumomabu, měla většina protilátky s *in vitro* neutralizační aktivitou. V klinických studiích u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL léčených blinatumomabem nebyly zjištěny žádné protilátky proti blinatumomabu.

Tvorba protilátek proti blinatumomabu může ovlivnit farmakokinetiku přípravku BLINCYTO.

Celkově souhrn klinických důkazů podporuje zjištění, že protilátky proti blinatumomabu nemají žádný klinický účinek na bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly pozorovány případy předávkování včetně jednoho pacienta, který dostal 133x vyšší dávku, než je doporučená terapeutická dávka přípravku BLINCYTO podanou během krátké doby. Předávkování vedlo k nežádoucím účinkům, které byly v souladu s účinky pozorovanými při doporučené terapeutické dávce a zahrnovaly horečku, třes a bolest hlavy. V případě předávkování se má infuze dočasně přerušit a pacienti mají být sledováni. O opětovném zahájení podávání přípravku BLINCYTO ve správné terapeutické dávce lze uvažovat po odeznění všech toxicit a nejdříve za 12 hodin po přerušení infuze (viz bod 4.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01FX07.

Mechanismus účinku

Blinatumomab je bispecifická molekula T-buněčného fragmentu, která se specificky váže na CD19 exprimovaný na povrchu buněk B-linie a CD3 exprimovaný na povrchu T-buněk. Dochází k aktivaci endogenní T-buňky spojením CD3 v receptorovém komplexu T-buněk (TCR) s CD19 na benigních a maligních B-buňkách. Protinádorová aktivita imunoterapie blinatumomabem není závislá na T-buňkách nesoucích specifický TCR nebo na peptidových antigenech přítomných na nádorových buňkách, ale je svou povahou polyklonální a nezávislá na molekulách humánního leukocytárního antigenu (HLA) na cílových buňkách. Blinatumomab zprostředkovává tvorbu cytolytické synapse mezi T-buňkou a nádorovou buňkou, čímž se uvolňují proteolytické enzymy, které ničí proliferující i klidové cílové buňky. Blinatumomab se podílí na přechodném zvýšení buněčných adhezních molekul, tvorbě cytolytických proteinů, uvolňování zánětlivých cytokinů a proliferaci T-buněk, čímž dochází k eliminaci CD19+ buněk.

Farmakodynamické účinky

U studovaných pacientů byla pozorována konzistentní farmakodynamická odpověď.

Farmakodynamická odpověď během kontinuální infuze trvající 4 týdny byla charakterizována aktivací a úvodní redistribucí T-buněk, rychlou deplecí periferních B-buněk a přechodným zvýšením cytokinů.

Redistribuce periferních T-buněk (tj. adheze T-buněk na endotel cév a/nebo jejich migrace do tkání) nastala po zahájení infuze nebo zvýšení dávky blinatumomabu. Počet T-buněk zpočátku během 1 - 2 dnů poklesl a poté se u většiny pacientů vrátil na výchozí hodnoty během 7 - 14 dní. U několika pacientů byl pozorován vzestup počtu T-buněk nad výchozí hodnoty (expanze T-buněk).

U většiny pacientů rychle poklesl počet periferních B-buněk na neměřitelné hodnoty při léčbě dávkami $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ nebo $\geq 9 \mu\text{g}/\text{den}$. Obnovení počtu periferních B-buněk nebylo pozorováno během dvoutýdenních období bez léčby mezi léčebnými cykly. Neúplná deplece B-buněk byla pozorována při dávkách $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ a $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ a u několika non-respondérů při vyšších dávkách.

Periferní lymfocyty nebyly u pediatrických pacientů měřeny.

Byly měřeny hladiny cytokinů včetně IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α a IFN- γ a největší zvýšení bylo zjištěno u IL-6, IL-10 a IFN- γ . Přechodné zvýšení hladin cytokinů bylo pozorováno v prvních 2 dnech po zahájení infuze blinatumomabu. Zvýšené hladiny cytokinů se vrátily na výchozí hodnoty během 24 až 48 hodin v průběhu infuze. V dalších léčebných cyklech se zvýšení hladin cytokinů objevilo u méně pacientů a s nižší intenzitou v porovnání s úvodními 48 hodinami v prvním léčebném cyklu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Philadelphia chromozom negativní relabovaná nebo refrakterní B-prekurzorová ALL

V klinických studiích fáze II a fáze III popsanych níže byl přípravek BLINCYTO podáván celkem 456 pacientům ve věku ≥ 18 let s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL.

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO v porovnání se standardní (standard of care, SOC) chemoterapií byla hodnocena v randomizované, otevřené, multicentrické klinické studii fáze III (TOWER). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18 let a starší s ECOG stavem ≤ 2 a s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (měli $> 5\%$ blastů v kostní dřeni a buď relaps kdykoliv po alogenní HSCT, neléčený první relaps s první remisí trvající méně než 12 měsíců, nebo byli refrakterní k poslední terapii).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě přípravkem BLINCYTO nebo k 1 ze 4 předem určených, zkoušejícím lékařem vybraných páteřních režimů chemoterapie v rámci SOC. Randomizace byla stratifikována podle věku (< 35 let oproti ≥ 35 let), předchozí záchranné léčbě (ano oproti ne) a předchozí alogenní HSCT (ano oproti ne) podle hodnocení v době podpisu informovaného souhlasu. Demografické a výchozí charakteristiky byly u obou ramen studie vyrovnané (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Demografické a výchozí charakteristiky v klinické studii fáze III (TOWER)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 271)	SOC chemoterapie (n = 134)
Věk		
Medián, roky (minimální, maximální)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Průměr, roky (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 let, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Předchozí záchranná léčba		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Předchozí alogenní HSCT		
	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG stav – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 271)	SOC chemoterapie (n = 134)
Refrakterní stav – n (%)		
Primárně refrakterní	46 (17,0)	27 (20,1)
Refrakterní k záchraně léčbě	87 (32,1)	34 (25,4)
Maximální počet centrálních/lokálních blastů v kostní dřeni – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

Alogenní HSCT = alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk

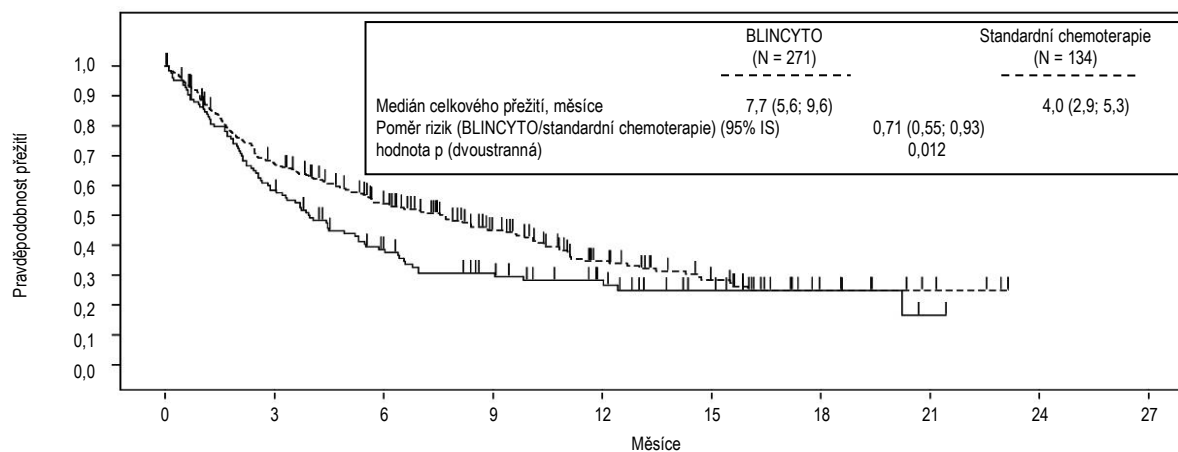
SOC = standardní péče

BLINCYTO byl podáván v kontinuální intravenózní infuzi. V prvním cyklu byla úvodní dávka 9 µg/den v týdnu 1 a poté 28 µg/den po zbylé 3 týdny. Cílová dávka 28 µg/den byla podávána v druhém cyklu a v následujících cyklech počínaje dnem 1 každého cyklu. V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. U 267 pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byl průměrný počet dokončených léčebných cyklů 2,0; u 109 pacientů léčených standardní chemoterapií byl průměrný počet léčebných cyklů 1,3.

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS, overall survival). Medián OS byl v rameni se standardní chemoterapií 4,0 měsíců (95% IS: 2,9; 5,3) oproti 7,7 měsícům (95% IS: 5,6; 9,6) v rameni s přípravkem BLINCYTO. Poměr rizik (95% IS) byl 0,71 (0,55; 0,93) mezi léčebnými rameny ve prospěch přípravku BLINCYTO, což ukazuje na 29% snížení rizika v rameni s přípravkem BLINCYTO (hodnota p = 0,012 (stratifikovaný log-rank test)), viz obrázek 1. Konzistence OS byla prokázána v podskupinách podle stratifikačních faktorů.

Konzistentní výsledky byly pozorované po cenzorování v čase HSCT; medián OS cenzorovaný v čase HSCT byl 6,9 měsíců (95% IS: 5,3; 8,8) ve skupině s přípravkem BLINCYTO a 3,9 měsíců (95% IS: 2,8; 4,9) ve skupině se SOC (HR 0,66; 95% IS: 0,50; 0,88; hodnota p = 0,004). Míra úmrtnosti po alogenní HSCT u všech respondérů, kteří nedostali antileukemickou léčbu, byla 10/38 (26,3 %; 95% IS: 13,4; 43,1) ve skupině BLINCYTO a 3/12 (25 %; 95% IS: 5,5; 57,2) ve skupině se SOC. Stodenní míra úmrtnosti po alogenní HSCT byla ve skupině BLINCYTO 4/38 (12,4 %; 95% IS: 4,8 %; 29,9 %) a 0/12 (0 %; 95% IS: nelze odhadnout) ve skupině se SOC. Výsledky účinnosti u dalších klíčových cílových parametrů ve studii jsou shrnuty v tabulce 4.

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití



Počet pacientů v riziku	Legend: - - - - BLINCYTO — Standardní chemoterapie									
BLINCYTO	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Standardní chemoterapie	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Cenzorovaný pacient je označen svislou čarou I.

GRH0597CS v1

Tabulka 4. Výsledky účinnosti u pacientů ≥ 18 let s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL s Philadelphia negativním chromozomem (TOWER)

	BLINCYTO (n = 271)	SOC chemoterapie (n = 134)
Úplná remise (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95% IS]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Léčebný rozdíl [95% IS]	19,3 (9,9; 28,7)	
hodnota p	< 0,001	
CR, n (%) [95% IS]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Léčebný rozdíl [95% IS]	17,9 (9,6; 26,2)	
hodnota p	< 0,001	
Přežití bez sledované události (EFS)^d		
6měsíční odhad % [95% IS]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18měsíční odhad % [95% IS]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95% IS]	0,55 (0,43; 0,71)	
Trvání hematologické odpovědi		
Medián doby do sledované události [95% IS]		
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 odpověď pro CR/CRh[*]/CRi		
MRD hodnotitelní pacienti (%) [95% IS] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Trvání MRD odpovědi		
Medián doby do sledované události [95% IS]	4,5 měsíce (3,6; 9,0)	3,8 měsíce (1,9; 19,0)
Alogenní HSCT po výchozím stavu - n (%)		
Všechny subjekty	65 (24)	32 (23,9)
Hematologičtí respondéři (CR/CRh [*] /CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Doba do alogenní HSCT u všech transplantovaných pacientů		
Medián doby do sledované události (mezikvartilové rozmezí)	3,7 měsíce (3,0; 5,3) (n = 65)	3,1 měsíce (2,6; 4,3) (n = 32)
Doba do alogenní HSCT u CR/CRh[*]/CRi respondentů		
Medián doby do sledované události [95% IS] (KM odhad)	11,3 měsíce (5,2; NE) (n = 119)	3,6 měsíce (2,3; 7,2) (n = 33)
100denní úmrtnost po alogenní HSCT		
n/N (%), [95% IS]	4/38; 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12; 0,0 % (0,0; NE)

^a CR byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/μl a absolutní počet neutrofilů [ANC] > 1 000/μl).

^b CRh* (úplná remise s částečnou hematologickou úpravou) byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 50 000/μl a ANC > 500/μl).

^c CRi (úplná remise s neúplnou hematologickou úpravou) byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a neúplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/μl nebo ANC > 1 000/μl).

^d Doba EFS byla vypočtena z doby od randomizace do doby posouzení nemoci ukazující na relaps po dosažení CR/CRh^{*}/CRi nebo do úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Subjekty, které nedosáhly CR/CRh^{*}/CRi během 12 týdnů od zahájení léčby, jsou považovány za selhání léčby a trvání EFS bylo u nich počítáno jako 1 den.

^e Odpověď MRD (minimální reziduální nemoc) byla definována jako MRD při vyšetření PCR nebo průtokovou cytometrií < 1 x 10⁻⁴.

^f Pacienti, kteří dosáhli CR/CRh^{*}/CRi a měli hodnotitelné posouzení MRD po výchozím stavu.

Kvalita života v souvislosti se zdravím

V této otevřené klinické studii byla kvalita života v souvislosti se zdravím (Health Related Quality of Life, HRQoL) uváděná pacienty měřena pomocí European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30). Při zpětné analýze citlivosti v porovnání se SOC přípravek BLINCYTO konzistentně prodlužoval dobu do vzniku klinicky významného zhoršení HRQoL (zhoršení o ≥ 10 bodů oproti výchozímu stavu) u celkového zdravotního stavu [medián pro BLINCYTO oproti standardní léčbě: 8,1 měsíců oproti 1,0 měsíci; HR = 0,60 (95% IS = 0,42; 0,85)], funkčních stupnic, stupnic symptomů a u jednotlivých položek. Vzhledem k tomu, že výsledky týkající se kvality života v souvislosti se zdravím jsou založeny na zpětné analýze citlivosti, mají být interpretovány opatrně.

Přípravek BLINCYTO byl také hodnocen v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze II, u 189 pacientů (MT103-211). Pro účast ve studii byli vhodní pacienti ve věku ≥ 18 let s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL s Philadelphia negativním chromozomem (k relapsu došlo při první remisi trvající ≤ 12 měsíců v první záchranné léčbě, nebo šlo o relabovanou či refrakterní ALL po první záchranné léčbě, případně o relaps během 12 měsíců po alogenní HSCT a pacienti ve studii měli ≥ 10 % blastů v kostní dřeni).

Premedikace, dávka přípravku BLINCYTO na léčebný cyklus a cesta podání byly stejné jako ve studii fáze III. Pacienti byli premedikováni povinnou profylaxí mozkomíšního moku s použitím intratekálního režimu dle národních doporučení nebo doporučení daného pracoviště během 1 týdne před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO. BLINCYTO byl podáván v kontinuální intravenózní infuzi. V prvním cyklu byla úvodní dávka 9 $\mu\text{g}/\text{den}$ v týdnu 1 a poté 28 $\mu\text{g}/\text{den}$ po zbylých 3 týdny. Cílová dávka 28 $\mu\text{g}/\text{den}$ byla podávána v druhém cyklu a v následujících cyklech počínaje dnem 1 každého cyklu. V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Léčená populace zahrnovala 189 pacientů, kteří dostali alespoň 1 infuzi přípravku BLINCYTO; průměrný počet cyklů u pacienta byl 1,6. Pacienti, kteří odpověděli na léčbu přípravkem BLINCYTO, ale později u nich došlo k relapsu, měli možnost opětovné léčby přípravkem BLINCYTO. Medián věku léčených pacientů byl 39 let (rozptyl 18 - 79 let včetně 25 pacientů ve věku ≥ 65 let), 64 pacientů ze 189 (33,9 %) podstoupilo HSCT před léčbou přípravkem BLINCYTO a 32 pacientů ze 189 (16,9 %) dostalo předtím více než 2 záchranné léčby.

Primární cílový parametr byl výskyt úplné remise/úplné remise s částečnou hematologickou úpravou (CR/CRh*) během 2 léčebných cyklů s přípravkem BLINCYTO. Celkem osmdesát jedna pacientů ze 189 (42,9 %) dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů. Většina odpovědí (64 z 81) se vyskytla v 1. léčebném cyklu. U populace starších pacientů (≥ 65 let) dosáhlo 11 z 25 pacientů (44,0 %) CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů (viz bod 4.8 pro bezpečnost u starších pacientů). Čtyři pacienti dosáhli CR během konsolidačních cyklů, takže kumulativní výskyt CR byl 35,4 % (67/189; 95% IS: 28,6 % - 42,7 %). Třicet dva ze 189 (17 %) pacientů podstoupilo alogenní HSCT v CR/CRh* navozené léčbou přípravkem BLINCYTO (viz tabulka 5).

Tabulka 5. Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 18 let s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (MT103-211)

	n (%) n = 189	95% IS
Úplná remise (CR) ¹ /Úplná remise s částečnou hematologickou úpravou (CRh*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Hypoplastická nebo aplastická kostní dřev bez blastů ³	17 (9,0 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Částečná remise ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Doba přežití bez relapsů ⁵ (RFS) pro CR/CRh*	5,9 měsíců	[4,8 až 8,3 měsíců]
Celková doba přežití	6,1 měsíců	[4,2 až 7,5 měsíců]

¹ CR byla definována jako $\leq 5\%$ blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 100\,000/\text{mikrolitr}$ a absolutní počet neutrofilů [ANC] $> 1\,000/\text{mikrolitr}$).

² CRh* byla definována jako $\leq 5\%$ blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 50\,000/\text{mikrolitr}$ a ANC $> 500/\text{mikrolitr}$).

³ Hypoplastická nebo aplastická kostní dřev byla definována jako blasty v kostní dřeni $\leq 5\%$, bez průkazu nemoci, nedostatečná úprava periferního krevního obrazu: (trombocyty $\leq 50\,000/\text{mikrolitr}$ a/nebo ANC $\leq 500/\text{mikrolitr}$).

⁴ Částečná remise byla definována jako blasty v kostní dřeni 6% až 25% spolu s nejméně 50% snížením oproti výchozí hodnotě.

⁵ Relaps byl definován jako hematologický relaps (blastů v kostní dřeni více než 5% po CR) nebo extramedulární relaps.

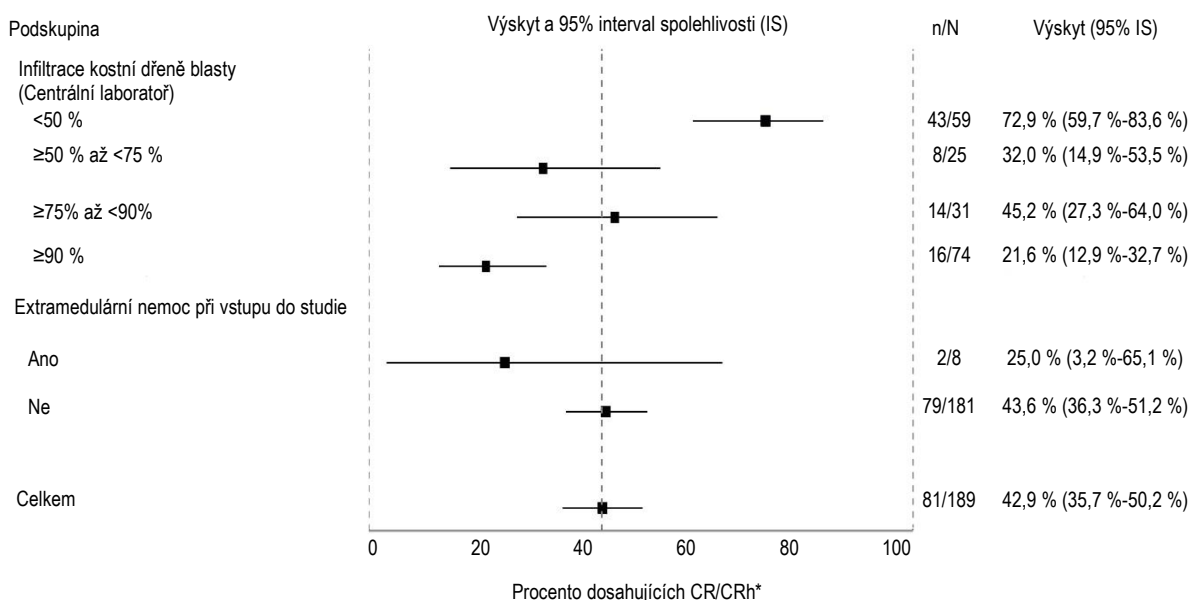
V předem specifikované explorativní analýze 60 ze 73 hodnotitelných pacientů s MRD CR/CRh* ($82,2\%$) mělo rovněž odpověď MRD (definovanou jako MRD pomocí PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Pacienti s předchozí alogenní HSCT měli obdobný výskyt odpovědi jako pacienti bez předchozí HSCT, starší pacienti měli obdobný výskyt odpovědi jako mladší pacienti a nebyl pozorován podstatný rozdíl ve výskytu remisí na základě počtu linií předchozí záchrané léčby.

U pacientů s extramedulárním projevem nemoci bez postižení CNS/varlat (definovaným jako minimálně 1 léze $\geq 1,5\text{ cm}$) při screeningu ($n = 8/189$) byl výskyt klinických odpovědí (25% [95% IS: 3,2 - 65,1] nižší ve srovnání s pacienty bez průkazu extramedulárního projevu nemoci ($n = 181$, $43,6\%$ [95% IS: 36,3 - 51,2]) (viz obrázek 2).

Pacienti s nejvyšší nádorovou zátěží měřenou podle procenta blastů v kostní dřeni před zahájením léčby ($\geq 90\%$) měli stále ještě klinicky smysluplnou odpověď s výskytem CR/CRh* $21,6\%$ (95% IS 12,9 – 32,7) (viz obrázek 2). Pacienti s nízkou nádorovou zátěží ($< 50\%$) odpovídali nejlépe na léčbu přípravkem BLINCYTO s výskytem CR/CRh* $72,9\%$ (95% IS 59,7 – 83,6).

Obrázek 2. Znázornění typu „Forest plot“ výskytu CR/CRh* v prvních 2 cyklech ve studii MT103-211 (soubor primární analýzy)



n = počet pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRh* v prvních 2 cyklech léčby v dané podskupině.
N = celkový počet pacientů v dané podskupině.

Existují pouze omezená data u pacientů s pozdním prvním relapsem B-prekurzorové ALL definovaným jako relaps po více než 12 měsících trvající remisí nebo po více než 12 měsících od HSCT během první remise. V klinických studiích fáze II $88,9\%$ (8/9) pacientů s pozdním prvním relapsem, dle definice v jednotlivých studiích, dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 cyklů léčby, $62,5\%$ (6/9)

pacientů dosáhlo odpovědi MRD a 37,5 % (3/9) pacientů podstoupilo alogenní HSCT po léčbě přípravkem BLINCYTO. Medián celkového přežití (OS) byl 17,7 měsíce (95% IS 3,1 – nelze odhadnout).

V randomizované, otevřené, multicentrické studii fáze III (TOWER) 70 % (7/10) pacientů po transplantaci v pozdním prvním relapsu léčených přípravkem BLINCYTO ve srovnání s 20 % (1/5) pacientů léčených SOC chemoterapií dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů. Padesát procent (5/10) ve srovnání s 0 % (0/5) dosáhlo MRD odpovědi a 20 % (2/10) ve srovnání se 40 % (2/5) podstoupilo alogenní HSCT po léčbě. Medián OS byl 15,6 měsíců (95% IS 5,5 – nehodnotitelný) u skupiny BLINCYTO a 5,3 měsíce (95% IS 1,1 – nehodnotitelný) u skupiny se SOC chemoterapií.

Philadelphia chromozom pozitivní relabovaná nebo refrakterní B-prekurzorová ALL u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO byla hodnocena v otevřené multicentrické jednoramenné studii fáze II (ALCANTARA). Vhodní pacienti byli ve věku ≥ 18 let, s Philadelphia chromozom pozitivní B-prekurzorovou ALL, relabující nebo refrakterní k nejméně 1 inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) druhé generace nebo pozdější, NEBO intolerantní k TKI druhé generace a intolerantní nebo refrakterní k imatinib-mesilátu.

Přípravek BLINCYTO byl podáván v kontinuální intravenózní infuzi. V prvním cyklu byla úvodní dávka 9 $\mu\text{g}/\text{den}$ v týdnu 1 a poté 28 $\mu\text{g}/\text{den}$ po zbylé 3 týdny. Dávka 28 $\mu\text{g}/\text{den}$ byla podávána v druhém cyklu a v následujících cyklech počínaje dnem 1 každého cyklu. V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Léčená populace zahrnovala 45 pacientů, kteří dostali alespoň 1 infuzi přípravku BLINCYTO; průměrný počet léčebných cyklů u pacienta byl 2,2 (demografické údaje pacientů a výchozí charakteristiky viz tabulka 6).

Tabulka 6: Demografické údaje a výchozí charakteristiky v klinické studii fáze II (ALCANTARA)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 45)
Věk	
Medián, roky (minimální, maximální)	55 (23, 78)
Průměr, roky (SD)	52,8 (15)
≥ 65 let a < 75 let, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 let, n (%)	2 (4,4)
Muži, n (%)	24 (53,3)
Rasa, n (%)	
Asijská	1 (2,2)
Černá (nebo Afroameričan)	3 (6,7)
Jiná	2 (4,4)
Bílá	39 (86,7)
Historie onemocnění, n (%)	
Předchozí léčba TKI ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Předchozí záchranná léčba	31 (61,9)
Předchozí alogenní HSCT ^b	20 (44,4)
Blasty v kostní dřeni ^c , n (%)	
≥ 50 % až < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Počet pacientů, u nichž selhal ponatinib = 23 (51,1 %)

^b Alogenní HSCT = alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk

^c Hodnoceno centrálně

Primárním cílovým parametrem byl výskyt CR/CRh* během 2 cyklů léčby přípravkem BLINCYTO. Šestnáct ze 45 (35,6 %) pacientů dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů. Ze 16 pacientů s CR/CRh* v prvních 2 cyklech, 12 ze 14 (85,7 %) pacientů s CR a 2 ze 2 (100 %) pacientů s CRh* také dosáhlo úplné odpovědi MRD (viz tabulka 7).

Dva pacienti dosáhli CR během následujících cyklů, takže kumulativní výskyt CR byl 35,6 % (16/45; 95% IS: 21,9–51,2). Pět ze 16 (31,3 %) pacientů podstoupilo alogenní HSCT v CR/CRh* navozené léčbou přípravkem BLINCYTO.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 18 let s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) (ALCANTARA)

	n = 45
Úplná remise (CR) ^a /Úplná remise s částečnou hematologickou úpravou (CRh*) ^b , n (%) [95% IS]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^c (bez CRh*), n (%) [95% IS]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Hypoplastická nebo aplastická kostní dřeň bez blastů (bez CRi) ^d , n (%) [95% IS]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Částečná remise ^e , n (%) [95% IS]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Kompletní odpověď MRD ^f , n (%), [95% IS]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Medián přežití bez relapsu ^g (RFS) pro CR/CRh* [95% IS]	6,7 měsíce [4,4 až NE ^h]
Medián celkového přežití [95% IS]	7,1 měsíce [5,6 až NE ^h]

^a CR byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 100\ 000$ /mikrolitr a absolutní počet neutrofilů [ANC] $> 1\ 000$ /mikrolitr).

^b CRh* byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 50\ 000$ /mikrolitr a ANC > 500 /mikrolitr).

^c CRi (úplná remise s neúplnou hematologickou úpravou) byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a neúplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 100\ 000$ /mikrolitr nebo ANC $> 1\ 000$ /mikrolitr).

^d Hypoplastická nebo aplastická kostní dřeň bez blastů byla definována jako blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, bez průkazu nemoci, nedostatečná úprava periferního krevního obrazu: (trombocyty $\leq 50\ 000$ /mikrolitr a/nebo ANC ≤ 500 /mikrolitr).

^e Částečná remise byla definována jako 6 % až 25 % blastů v kostní dřeni spolu s nejméně 50% snížením oproti výchozí hodnotě.

^f Kompletní odpověď MRD byla definována jako absence detekovatelné MRD potvrzené v testu s minimální citlivostí 10^{-4}

^g Relaps byl definován jako hematologický relaps (blastů v kostní dřeni více než 5 % po CR) nebo extramedulární relaps.

^h NE = nehodnotitelné

Pacienti s vyšší nádorovou zátěží měřenou podle procenta blastů v kostní dřeni před zahájením léčby (≥ 50 %) měli stále ještě klinicky smysluplnou odpověď s výskytem CR/CRh* 26,5 % (95% IS 12,9–44,4). Pacienti s nízkou nádorovou zátěží (< 50 %) odpovídali nejlépe na léčbu přípravkem BLINCYTO s výskytem CR/CRh* 63,6 % (95% IS 30,8–89,1). U pacientů s vysokým počtem periferních leukocytů ($\geq 3,0 \times 10^9/L$) byl výskyt odpovědi 27,3 % (95% IS 10,7–50,2), zatímco procento odpovědi u pacientů s nižším počtem leukocytů ($< 3,0 \times 10^9/L$) bylo 43,5 % (95% IS 23,2–65,5).

Účinky léčby v hodnotitelných podskupinách (např. stav mutace, počet předchozích TKI, předchozí stav HSCT a relaps bez předchozí HSCT) byly obecně v souladu s výsledky v celkové populaci.

Pacienti s mutací T315I, jinými mutacemi nebo dalšími cytogenetickými abnormalitami reagovali ve stejné míře ve srovnání s těmi, kteří tyto mutace nebo abnormality neměli.

MRD pozitivní B-prekurzorová ALL

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO u dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL byla hodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze II (BLAST). Vhodní pacienti byli ve věku ≥ 18 let bez předchozí HSCT, dostali alespoň 3 série standardní ALL indukční léčby, byli v úplné hematologické remisi (definováno jako $< 5\%$ blastů v kostní dřeni, absolutní počet neutrofilů $\geq 1\,000$ /mikrolitrů, trombocyty $\geq 50\,000$ /mikrolitrů a hladina hemoglobinu ≥ 9 g/dl) a prodělali molekulární selhání nebo molekulární relaps (definováno jako MRD $\geq 10^{-3}$), viz tabulka 8. Stav MRD při screeningu byl stanoven z aspirací kostní dřenež za použití průtokové cytometrie nebo polymerázové řetězové reakce (PCR) při minimální citlivosti 10^{-4} na základě hodnocení lokálního pracoviště. Centrální laboratoř následně potvrdila hladiny MRD pomocí PCR. Závěrečná interpretace výsledků MRD vycházela z pokynů konsorcia EuroMRD.

Tabulka 8. Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii MRD (BLAST)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 116)
Věk	
Medián, roky (minimální, maximální)	45 (18, 76)
Průměr, roky (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 let, n (%)	15 (12,9)
Muži, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Asijská	1 (0,9)
Jiná (smíšená)	1 (0,9)
Bílá	102 (87,9)
Neznámá	12 (10,3)
Historie relapsů, n (%)	
Pacienti v 1. CR	75 (64,7)
Pacienti ve 2. CR	39 (33,6)
Pacienti ve 3. CR	2 (1,7)
Úroveň MRD při výchozím hodnocení*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ a < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ a $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ a $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Pod dolním limitem kvantifikace	5 (4,3)
Není známo	2 (1,7)

* Hodnoceno centrálně testem s minimální citlivostí 10^{-4}

Přípravek BLINCYTO byl podáván v kontinuální intravenózní infuzi. Pacienti dostávali přípravek BLINCYTO v konstantní dávce $15\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ (ekvivalent doporučené dávky $28\ \mu\text{g}/\text{den}$) ve všech léčebných cyklech. Pacienti dostali až 4 cykly léčby. V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Léčená populace zahrnovala 116 pacientů, kteří dostali alespoň 1 infuzi přípravku BLINCYTO; průměrný počet dokončených léčebných cyklů u pacienta byl 1,8 (rozmezí: 1 až 4).

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi MRD během jednoho cyklu léčby přípravkem BLINCYTO. Osmdesát osm ze 113 (77,9 %) hodnotitelných pacientů dosáhlo po jednom cyklu léčby kompletní odpovědi MRD; viz tabulka 9. Dva subjekty dosáhly kompletní odpovědi MRD s jedním dalším cyklem přípravku BLINCYTO. Míra odpovědi MRD podle věku a hladiny MRD ve výchozích podskupinách odpovídala výsledkům v celkové populaci. RFS u pacientů s Philadelphia chromozom negativní B-prekurzorovou ALL po 18 měsících, cenzorováno při

HSCT nebo po chemoterapii přípravkem BLINCYTO, bylo 54 % (33 %, 70 %). RFS po 18 měsících, necenzorováno při HSCT nebo po chemoterapii přípravkem BLINCYTO, bylo 53 % (44 %, 62 %).

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pacientů ≥ 18 let s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL (BLAST)

Kompletní odpověď MRD ^a , n/N (%), [95% IS]	88/113 ^b (77,9) [69,1-85,1]
≥ 65 let	12/15 (80,0) [51,9-95,7]
Pacienti v 1. CR	60/73 (82,2) [71,5-90,2]
Pacienti ve 2. CR	27/38 (71,1) [54,1-84,6]
Pacienti ve 3. CR	1/2 (50,0) [1,3-98,7]
Trvání kompletní odpovědi MRD [95% IS]	17,3 měsíce [12,6-23,3]

^a Kompletní odpověď MRD byla definována jako absence detekovatelné MRD potvrzené v testu s minimální citlivostí 10⁻⁴.

^b Sto třináct pacientů (97,4 %, 113/116) bylo zařazeno do úplného souboru analýz primárních cílových parametrů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO v porovnání se standardní (standard of care, SOC) konsolidační chemoterapií byla hodnocena v randomizované, kontrolované, otevřené, multicentrické studii (20120215). Vhodní pacienti ve věku 28 dnů až 18 let byli po vysokorizikovém prvním relapsu Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-prekurzorové ALL a měli < 25 % blastů v kostní dřeni. Vysoce riziková pacienta byla definována podle kritérií IntReALL. Ze studie byli vyloučeni pacienti s klinicky relevantní patologií CNS vyžadující léčbu (např. s nestabilní epilepsií) nebo prokázaným současným postižením CNS vlivem ALL. Pacienti byli zařazeni a randomizováni po indukci a 2 sériích konsolidační chemoterapie.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k přípravku BLINCYTO, nebo třetí sérii standardní konsolidační chemoterapie. Pacienti v rameni s přípravkem BLINCYTO dostávali jeden cyklus přípravku BLINCYTO ve formě kontinuální intravenózní infuze v dávce 15 µg/m²/den po dobu 4 týdnů (maximální denní dávka neměla překročit 28 µg/den). V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Randomizace byla stratifikována podle věku (< 1 rok, 1 až 9 let a > 9 let), stavu kostní dřene stanoveného na konci druhé série konsolidační chemoterapie a stavu MRD stanoveného na konci indukce (blasty < 5 % s úrovní MRD < 10⁻³, blasty < 5 % s úrovní MRD ≥ 10⁻³ a blasty ≥ 5 % a < 25 %). Demografické a výchozí charakteristiky byly u obou ramen studie vyrovnané (viz tabulka 10). Žádný subjekt neměl předchozí HSCT.

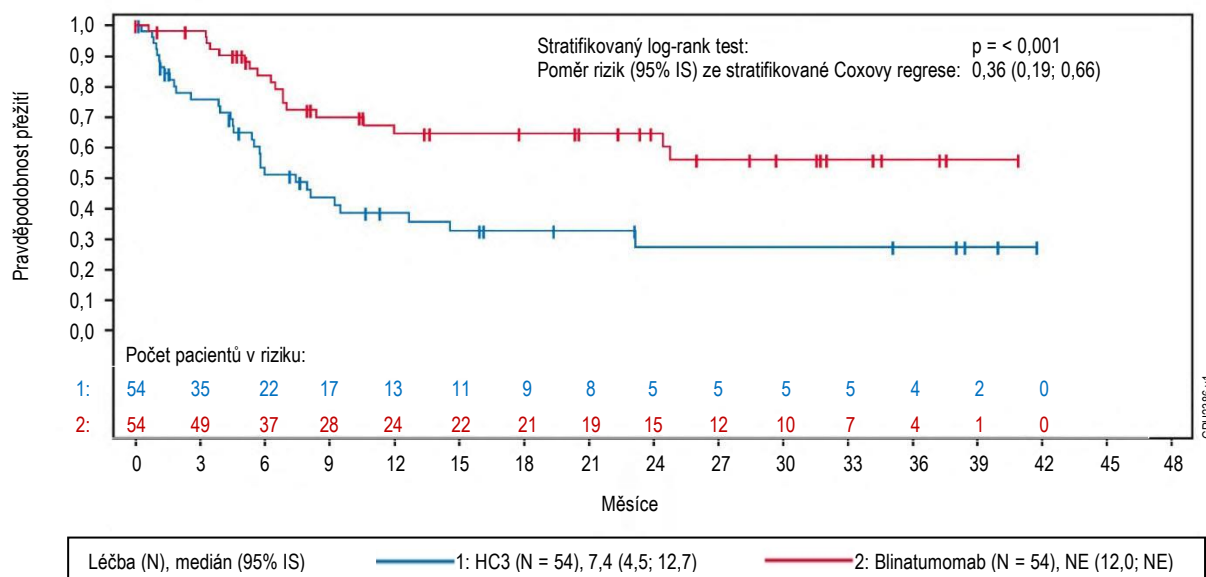
Tabulka 10. Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii 20120215

Charakteristiky	BLINCYTO (n = 54)	Standardní chemoterapie (n = 54)
Věk, n (%)		
< 1 rok	0 (0,0)	0 (0,0)
1 až 9 let	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 až 18 let	15 (27,8)	16 (29,6)
Muži, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasa, n (%)		
Americký indián nebo aljašský domorodec	0 (0,0)	0 (0,0)
Asijská	1 (1,9)	3 (5,6)
Černá (nebo Afroameričan)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havajský domorodec nebo jiný původní obyvatel tichomořských ostrovů	0 (0,0)	0 (0,0)
Jiná	3 (5,6)	5 (9,3)
Bílá	50 (92,6)	43 (79,6)

Charakteristiky	BLINCYTO (n = 54)	Standardní chemoterapie (n = 54)
Výskyt a typ jakékoli genetické abnormality, n (%)		
Ne	34 (63,0)	29 (53,7)
Ano	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/přeskupení 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)
Jiná	9 (16,7)	10 (18,5)
Extramedulární onemocnění při relapsu, n (%)		
Ne	44 (81,5)	40 (74,1)
Ano	10 (18,5)	14 (25,9)
Cytomorfologie, n (%)		
Blasty < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasty ≥ 5 % a < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasty ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Nehodnotitelné	0 (0,0)	1 (1,9)
Hodnota MRD PCR, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Čas od první diagnózy do relapsu (měsíc), n (%)		
< 18 měsíců	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 měsíců a ≤ 30 měsíců	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 měsíců	3 (5,6)	4 (7,4)

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez události (EFS, event-free survival). Studie prokázala statisticky významné zlepšení EFS u pacientů léčených přípravkem BLINCYTO ve srovnání se standardní konsolidační chemoterapií. U pacientů, kteří dostávali standardní konsolidační chemoterapii, byl 36měsíční Kaplan-Meierův odhad EFS s poměrem rizik (95% IS) 0,36 (0,19; 0,66) 26,9 % (95% IS: 13,2 %, 42,8 %) ve srovnání s 55,7 % (95% IS: 37,8 %, 70,4 %) u pacientů, kteří dostávali přípravek BLINCYTO. Účinky léčby v podskupinách (např. věk, nádorová zátěž/úroveň MRD, doba od první diagnózy do relapsu) byly obecně konzistentní s výsledky v celkové populaci. Výsledky účinnosti ze studie 20120215 viz obrázek 3 a tabulka 11.

Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka přežití bez sledované události



Tabulka 11. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL (20120215)

	BLINCYTO (n = 54)	Standardní chemoterapie (n = 54)
Přežití bez události (EFS)^a		
Události (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Medián, měsíce [95% IS]	NE ^b [12,0; NE ^b]	7,4 (4,5; 12,7)
Poměr rizika [95% IS] ^c	0,36 (0,19; 0,66)	
hodnota p ^d	< 0,001	
Celková doba přežití		
Počet úmrtí (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36měsíční odhad % [95% IS]	81,1 (65,5; 90,2)	55,8 (36,9; 71,0)
Poměr rizika [95% IS] ^{c,d}	0,43 (0,18; 1,01)	
hodnota p ^{e,f}	0,047	
Odpověď MRD^g		
Počet odpovědí MRD, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% IS]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
hodnota p ^{f,i}	< 0,001	

Poznámka: Výsledky účinnosti z primární analýzy (mezí hodnota údajů ze dne 17. července 2019).

^a Doba EFS byla vypočítána od doby randomizace do data relapsu nebo nádorové zátěže $\geq 5\%$ a $< 25\%$ blastů po dosažení úplné remise (CR), nedosažení CR na konci léčby, sekundární malignity nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve.

^b NE = nehodnotitelné

^c Založeno na stratifikovaném Coxově modelu.

^d Aktualizovaný poměr rizik pro OS (mezí hodnota údajů ze dne 14. září 2020) byl 0,33 (95% IS: 0,15 až 0,72).

^e Hodnota p byla odvozena ze stratifikovaného log-rank testu.

^f Cílový parametr nebyl formálně testován. Hodnota p nebyla upravena z důvodu multiplicity.

^g Odpověď MRD (minimální reziduální nemoc) byla definovaná jako MRD při vyšetření PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: počet pacientů, kteří dosáhli odpovědi MRD po výchozí MRD $\geq 10^{-4}$ nebo $< 10^{-4}$; n2: počet hodnocených pacientů.

ⁱ Hodnota p byla odvozena z testu Cochran Mantel Haenszela.

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO byla také hodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii u 93 pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (druhá nebo pozdější recidiva kostní dřeně, jakákoli recidiva dřeně po alogenní HSCT nebo refrakterní k jiné léčbě a také $s > 25\%$ blastů v kostní dřeni) (MT103-205). Jednalo se o studii se dvěma částmi: část k stanovení vhodného režimu dávkování byla následována jednoramennou částí s hodnocením účinnosti léčby v daném režimu.

Přípravek BLINCYTO byl podáván v kontinuální intravenózní infuzi. V části zjišťující dávku byly hodnoceny dávky do výše $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$. Doporučená dávka ve studii v části farmakokinetické (FK) expanze a účinnosti byla stanovena na $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ od 1. do 7. dne a $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ od 8. do 28. dne 1. cyklu a $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ od 1. do 28. dne následujících cyklů. V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Pacienti, kteří odpověděli na léčbu přípravkem BLINCYTO, ale později u nich došlo k relapsu, měli možnost opětovné léčby přípravkem BLINCYTO.

Léčená populace (v části zjišťující dávku, FK expanze a hodnocení účinnosti) zahrnovala 70 pacientů, kteří dostali alespoň jednu infuzi přípravku BLINCYTO v doporučené dávce; průměrný počet léčebných cyklů byl 1,5. Mezi léčenými pacienty byl medián věku 8 let (rozmezí: 7 měsíců až 17 let) 40 ze 70 (57,1 %) podstoupilo alogenní HSCT před podáním přípravku BLINCYTO a 39 ze 70 (55,7 %) mělo refrakterní onemocnění. Většina pacientů měla na vstupu vysokou nádorovou zátěž ($\geq 50\%$ leukemických blastů v kostní dřeni) s mediánem 75,5 % blastů v kostní dřeni.

Dvacet pacientů ze 70 (28,6 %) dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů, z toho 17 odpovědí z 20 (85 %) se vyskytlo v 1. léčebném cyklu. Čtyři pacienti dosáhli M1 u kostní dřeně, ale nesplnili kritéria obnovení periferního krevního obrazu pro CR nebo CRh*. Jedenáct z 20 pacientů (55 %), kteří dosáhli CR/CRh*, dostalo alogenní HSCT. Poměr CR/CRh* u pacientů mladších 2 let byl 40,0 % (4/10), u pacientů 2 až 6 let byl 30,0 % (6/20); a u pacientů ve věku od 7 do 17 let byl 25,0 % (10/40). Tři pacienti ve věku < 1 rok, kteří byli rezistentní k předchozí léčbě a bez předchozí alloHSCT, podstoupili jeden cyklus s přípravkem BLINCYTO v dávce 5–15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$. Žádný ze 3 pacientů < 1 rok nedosáhl CR/CRh*, 1 pacient měl progresivní onemocnění (OS 2,3 měsíce) a 2 byli non-respondéři (OS 1,1 měsíce a 8,7 měsíců). Typ nežádoucích účinků pozorovaných u kojenců byl podobný nežádoucím účinkům pozorovaným u celkové pediatrické populace. Tabulka 12 uvádí výsledky účinnosti.

Tabulka 12. Výsledky účinnosti u pacientů < 18 let s relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL (MT103-205)

	n = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95% IS]	20 (28,6 %) [18,4 %–40,6 %]
CR, n (%) [95% IS]	11 (15,7 %) [8,1 %–26,4 %]
CRh ^{*c} , n (%) [95% IS]	9 (12,9 %) [6,1 %–23,0 %]
Kompletní odpověď MRD pro CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95% IS]	11/20 (55,0 %) [31,5–76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95% IS]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3]
CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95% IS]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3]
Medián přežití bez relapsu ^e (RFS) ^c pro CR/CRh ^{*c} [95% IS]	6,8 měsíce [2,2 až 12,0 měsíců]
Medián celkového přežití [95% IS]	7,5 měsíce [4,0 až 11,8 měsíců]
100denní úmrtnost po alogenní HSCT ^f	
n/N (%), [95% IS]	1/6 (16,7 %) [2,5 %–72,7 %]

^a CR byla definována jako dřeň M1 ($\leq 5\%$ blastů v kostní dřeni), bez průkazu cirkulujících blastů nebo extramedulární propagace a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 100\,000/\text{mikrolitr}$ a absolutní počet neutrofilů [ANC] $> 1\,000/\text{mikrolitr}$) a bez relapsu během 28 dnů.

^b CRh* byla definována jako dřeň M1 ($\leq 5\%$ blastů v kostní dřeni), bez průkazu cirkulujících blastů nebo extramedulární propagace a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty $> 50\,000/\text{mikrolitr}$ a ANC $> 500/\text{mikrolitr}$) a bez relapsu během 28 dnů.

^c Kompletní odpověď MRD. Žádný detekovatelný výskyt leukemických buněk buď pomocí PCR, nebo průtokovou cytometrií.

^d n1: počet pacientů, kteří dosáhli MRD odpovědi a příslušného stavu remise; n2: počet pacientů, kteří dosáhli příslušného stavu remise. Jeden respondér CR/CRh* s chybějícími MRD daty byl považován za MRD nonrespondéra.

^e Relaps byl definován jako hematologický relaps (více než 25 % blastů v kostní dřeni po CR) nebo extramedulární relaps.

^f Zahnutí jsou pouze pacienti s HSCT v remisi CR/CRh* (bez antileukemických přípravků používaných před HSCT).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika blinatumomabu u dospělých pacientů se v dávkovacím rozmezí od 5 do 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ (ekvivalent přibližně 9-162 $\mu\text{g}/\text{den}$) jeví jako lineární. Po kontinuální infuzi byly sérové koncentrace v ustáleném stavu (Css) dosaženy v průběhu jednoho dne a zůstaly dále stabilní. Vzestup průměrných hodnot Css byl v testovaném dávkovacím rozmezí přibližně proporcionální. V klinických dávkách 9 $\mu\text{g}/\text{den}$ a 28 $\mu\text{g}/\text{den}$ použitých při léčbě relabované nebo refrakterní ALL byla průměrná Css (SD) 228 (356) pg/ml při podávání nižší dávky a 616 (537) pg/ml při podávání vyšší dávky. Farmakokinetika blinatumomabu u pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL byla stejná jako u pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL.

Distribuce

Odhadovaný průměrný distribuční objem (SD) na základě terminální fáze (V_z) byl 4,35 (2,45) litrů při kontinuálním podávání intravenózních infuzí s blinatumomabem.

Biotransformace

Charakteristika metabolické dráhy blinatumomabu nebyla provedena. Stejně jako u ostatních proteinových látek se předpokládá, že blinatumomab je degradován katabolickými dráhami na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Odhadovaná průměrná systémová clearance (SD) při kontinuální intravenózní infuzi u pacientů léčených blinatumomabem v klinických studiích byla 3,11 (2,98) litrů/hod. Průměrný poločas (SD) byl 2,10 (1,41) hod. Při testovaných klinických dávkách se do moče vylučovalo pouze zanedbatelné množství blinatumomabu.

Plocha povrchu těla, pohlaví a věk

Byla provedena populační farmakokinetická analýza s cílem vyhodnotit efekt charakteristických demografických znaků na farmakokinetiku blinatumomabu. Výsledky naznačují, že věk (7 měsíců až 80 let) a pohlaví neovlivňují farmakokinetiku blinatumomabu. Plocha povrchu těla (0,37 až 2,70 m^2) ovlivňuje farmakokinetiku blinatumomabu. Vliv je však zanedbatelný u dospělých a dávkování na základě plochy povrchu těla se doporučuje u pediatrické populace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedené žádné formální farmakokinetické studie.

Farmakokinetické analýzy prokázaly přibližně dvojnásobný rozdíl průměrných hodnot clearance blinatumomabu mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Variabilita mezi pacienty byla nicméně s těžší rozeznatelná (CV% až do 96,8 %) a hodnoty clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin byly v podstatě ve stejném rozmezí jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto se nepředpokládá klinicky významný dopad funkce ledvin na klinické výsledky.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedené žádné formální farmakokinetické studie. K vyhodnocení účinku poruchy funkce jater na clearance blinatumomabu byly použity výchozí hodnoty ALT a AST. Populační farmakokinetická analýza naznačila, že neexistuje spojitost mezi hladinami ALT nebo AST a clearance blinatumomabu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika blinatumomabu u pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL se jeví jako lineární v rozmezí dávek od 5 do 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$. U doporučených dávek 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ byly průměrné (SD) koncentrace v rovnovážném stavu (C_{ss}) 162 (179) a 533 (392) pg/ml , v uvedeném pořadí. Odhadovaný průměrný (SD) distribuční objem (Vz), clearance (CL) a konečný poločas ($t_{1/2,z}$) byly 3,91 (3,36) l/m^2 , 1,88 (1,90) $\text{l}/\text{hod}/\text{m}^2$ a 2,19 (1,53) hodiny, v uvedeném pořadí.

Farmakokinetika blinatumomabu u pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL byla charakterizována odhadovaným průměrem (SD) C_{ss} při 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ a CL byla 921 (1010) pg/ml a 0,988 (0,450) $\text{l}/\text{hod}/\text{m}^2$ v uvedeném pořadí; pozorované hodnoty se nepovažují za klinicky odlišné od hodnot u pacientů s relabující nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL. Distribuční objem a poločas nelze odhadnout.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání provedené s blinatumomabem a u myšího surogátu odhalily předpokládané farmakologické účinky (včetně uvolnění cytokinů, poklesu počtu leukocytů, deplece B-buněk, poklesu T-buněk, poklesu celularity v lymfoidních tkáních). Po vysazení léčby se tyto změny vrátily zpět.

Studie reprodukční toxicity s blinatumomabem nebyly provedeny. Ve studii embryofetální vývojové toxicity provedené u myši, myší surogát procházel placentou v omezeném množství (poměr koncentrace v séru plodu a matky byl $< 1\%$) a nevyvolal embryofetální toxicitu nebo teratogenitu. U březích myši byla pozorována očekávaná deplece B a T buněk, ale hematologické účinky u plodů nebyly hodnoceny. Nebyly provedeny studie hodnotící účinky léčby na fertilitu. Ve studiích toxicity s myšími surogáty nebyly zjištěny žádné účinky na samčí nebo samičí reprodukční orgány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát trehalosy
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Roztok (stabilizátor)

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

5 let

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 4 hodin při teplotě do 27 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, se má rekonstituovaný roztok okamžitě rozpustit. Jestliže se nerozpustí ihned, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rozpuštěný roztok (připravený infuzní vak)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 dní při teplotě 2 °C – 8 °C nebo na dobu 96 hodin při teplotě do 27 °C.

Z mikrobiologického hlediska se připravené infuzní vaky mají použít okamžitě. Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení přípravku BLINCYTO obsahuje 1 injekční lahvičku prášku pro koncentrát pro infuzní roztok a 1 injekční lahvičku roztoku (stabilizátoru):

- 38,5 mikrogramu prášku blinatumomabu v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (elastomerová pryž), závěrem (hliník) a odtrhovacím víčkem a
- 10 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (elastomerová pryž), závěrem (hliník) a odtrhovacím víčkem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aseptická příprava

Při přípravě infuze je třeba dodržovat aseptické podmínky. Příprava přípravku BLINCYTO se má:

- provádět za aseptických podmínek personálem zaškoleným v pravidlech správné praxe, zejména z hlediska aseptické přípravy parenterálních přípravků;
- připravovat v laminárním boxu nebo v boxu pro bezpečné zacházení s biologickým materiálem při použití standardních bezpečnostních opatření pro bezpečné zacházení s intravenózními látkami.

Je mimořádně důležité, aby se přísně dodržovaly pokyny pro přípravu a podání uvedené v tomto bodě, aby se tak minimalizovaly chyby medikace (včetně poddávkování a předávkování).

Další pokyny

- BLINCYTO je kompatibilní s infuzními vaky/kazetami infuzních pump z polyolefinu, PVC non-diethylhexylftalátu (non-DEHP), nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být po dokončení infuze zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příprava infuzního roztoku

Dále budete potřebovat tento materiál, který ale **není** součástí balení přípravku

- Sterilní injekční stříkačky na jedno použití
- Jehly o rozměru 21–23 gauge (doporučeno)
- Voda pro injekci
- Infuzní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%);
 - K minimalizaci počtu aseptických přenosů použijte 250ml předplněný infuzní vak. **Výpočty dávky přípravku BLINCYTO jsou založené na obvyklém přeplnění objemu 265 až 275 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).**
 - Použijte pouze infuzní vaky/kazety infuzních pump z polyolefinu, PVC non-diethylhexylftalátu (non-DEHP), nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Infuzní set z polyolefinu, PVC non-DEHP nebo EVA se sterilním a nepyrogenním 0,2 µm in-line filtrem s nízkou vazbou na bílkoviny.
 - Přesvědčte se, že infuzní set je kompatibilní s infuzní pumpou.

Pro rekonstituci přípravku BLINCYTO použijte vodu pro injekci. Při rekonstituci injekční lahvičky přípravku BLINCYTO nepoužívejte roztok (stabilizátor).

K naplnění intravenózních hadiček používejte pouze roztok ve vaku obsahujícím FINÁLNĚ připravený infuzní roztok BLINCYTO. Neplňte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Rekonstituce přípravku BLINCYTO

1. Určete počet injekčních lahviček přípravku BLINCYTO potřebných pro dávku a dobu trvání infuze.
2. Pomocí stříkačky rekonstituujte každou injekční lahvičku přípravku BLINCYTO prášek pro koncentrát použitím 3 ml vody pro injekci. Nasměrujte vodu podél stěn injekční lahvičky přípravku BLINCYTO, nikoli přímo na lyofilizovaný prášek.
 - **Nepoužívejte roztok (stabilizátor) k rekonstituci přípravku BLINCYTO prášek pro koncentrát.**
 - Přidáním vody pro injekci k prášku pro koncentrát získáte celkový objem 3,08 ml přípravku BLINCYTO o konečné koncentraci 12,5 µg/ml.
3. Jemným krouživým pohybem promíchejte obsah, aby se nevytvořilo nadměrné množství pěny.
 - **Injekční lahvičkou netřepejte.**
4. Během rekonstituce a před podáním infuze prohlédněte rekonstituovaný roztok, zda se v něm nevyskytují částice a nedošlo ke změně zbarvení. Výsledný roztok musí být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.
 - **Roztok nepoužívejte, pokud je zkalený nebo obsahuje usazeniny.**

Příprava infuzního vaku BLINCYTO

U každého infuzního vaku BLINCYTO ověřte předepsanou dávku a dobu trvání infuze.

K minimalizaci chyb **použijte specifické objemy popsané v tabulkách 13 a 14, abyste připravili infuzní vak BLINCYTO.**

- Tabulka 13 pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší
 - Tabulka 14 pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg
1. Použijte infuzní vak předplněný 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který obvykle obsahuje celkový objem 265 až 275 ml.
 2. K potažení infuzního vaku asepticky přeneste pomocí stříkačky 5,5 ml roztoku (stabilizátoru) do infuzního vaku. Jemně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. Zbylý roztok (stabilizátor) vyhoďte.
 3. Pomocí injekční stříkačky asepticky přeneste požadovaný objem rekonstituovaného roztoku přípravku BLINCYTO do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a roztok (stabilizátor). Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna.
 - Specifický objem rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší je uveden v tabulce 13.
 - Specifický objem rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg (dávka založená na BSA) je uveden v tabulce 14.
 - Injekční lahvičku obsahující veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku BLINCYTO vyhoďte.
 4. Za aseptických podmínek připevněte intravenózní set k infuznímu vaku se sterilním 0,2µm in-line filtrem. Přesvědčte se, že infuzní hadičky jsou kompatibilní s infuzní pumpou.
 5. Z infuzního vaku odstraňte vzduch. Toto je mimořádně důležité při použití ambulantní infuzní pumpy.
 6. **Naplňte intravenózní linku pouze roztokem ve vaku obsahujícím FINÁLNĚ připravený infuzní roztok BLINCYTO.**
 7. Jestliže takto připravený roztok nepoužijete ihned, uchovávejte ho v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Tabulka 13. Pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší: objemy injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku (stabilizátoru) a rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro přidání do infuzního vaku

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)		250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)		
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)		5,5 ml		
			Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	Objem	Injekční lahvičky
24 hodin	9 µg/den	10 ml/hod.	0,83 ml	1
	28 µg/den	10 ml/hod.	2,6 ml	1
48 hodin	9 µg/den	5 ml/hod.	1,7 ml	1
	28 µg/den	5 ml/hod.	5,2 ml	2
72 hodin	9 µg/den	3,3 ml/hod.	2,5 ml	1
	28 µg/den	3,3 ml/hod.	8 ml	3
96 hodin	9 µg/den	2,5 ml/hod.	3,3 ml	2
	28 µg/den	2,5 ml/hod.	10,7 ml	4

Tabulka 14. Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg: objemy injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku (stabilizátoru) a rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro přidání do infuzního vaku

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
24 hodin	5 µg/m ² /den	10 ml/hod.	1,5–1,59	0,7 ml	1
			1,4–1,49	0,66 ml	1
			1,3–1,39	0,61 ml	1
			1,2–1,29	0,56 ml	1
			1,1–1,19	0,52 ml	1
			1–1,09	0,47 ml	1
			0,9–0,99	0,43 ml	1
			0,8–0,89	0,38 ml	1
			0,7–0,79	0,33 ml	1
			0,6–0,69	0,29 ml	1
			0,5–0,59	0,24 ml	1
0,4–0,49	0,2 ml	1			
24 hodin	15 µg/m ² /den	10 ml/hod.	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			

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
48 hodin	5 µg/m ² /den	5 ml/hod.	1,5–1,59	1,4 ml	1
			1,4–1,49	1,3 ml	1
			1,3–1,39	1,2 ml	1
			1,2–1,29	1,1 ml	1
			1,1–1,19	1 ml	1
			1–1,09	0,94 ml	1
			0,9–0,99	0,85 ml	1
			0,8–0,89	0,76 ml	1
			0,7–0,79	0,67 ml	1
			0,6–0,69	0,57 ml	1
			0,5–0,59	0,48 ml	1
			0,4–0,49	0,39 ml	1
48 hodin	15 µg/m ² /den	5 ml/hod.	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

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
72 hodin	5 µg/m ² /den	3,3 ml/hod.	1,5–1,59	2,1 ml	1
			1,4–1,49	2 ml	1
			1,3–1,39	1,8 ml	1
			1,2–1,29	1,7 ml	1
			1,1–1,19	1,6 ml	1
			1–1,09	1,4 ml	1
			0,9–0,99	1,3 ml	1
			0,8–0,89	1,1 ml	1
			0,7–0,79	1 ml	1
			0,6–0,69	0,86 ml	1
			0,5–0,59	0,72 ml	1
			0,4–0,49	0,59 ml	1
72 hodin	15 µg/m ² /den	3,3 ml/hod.	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

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
96 hodin	5 µg/m ² /den	2,5 ml/hod.	1,5–1,59	2,8 ml	1
			1,4–1,49	2,6 ml	1
			1,3–1,39	2,4 ml	1
			1,2–1,29	2,3 ml	1
			1,1–1,19	2,1 ml	1
			1–1,09	1,9 ml	1
			0,9–0,99	1,7 ml	1
			0,8–0,89	1,5 ml	1
			0,7–0,79	1,3 ml	1
			0,6–0,69	1,2 ml	1
			0,5–0,59	0,97 ml	1
			0,4–0,49	0,78 ml	1
96 hodin	15 µg/m ² /den	2,5 ml/hod.	1,5–1,59	8,4 ml	3
			1,4–1,49	7,9 ml	3
			1,3–1,39	7,3 ml	3
			1,2–1,29	6,8 ml	3
			1,1–1,19	6,2 ml	3
			1–1,09	5,7 ml	3
			0,9–0,99	5,1 ml	2
			0,8–0,89	4,6 ml	2
			0,7–0,79	4 ml	2
			0,6–0,69	3,4 ml	2
			0,5–0,59	2,9 ml	2
			0,4–0,49	2,3 ml	1

BSA = plocha povrchu těla (body surface area)

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1047/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. listopadu 2015
Datum posledního prodloužení: 9. března 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemsko

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku BLINCYTO na trh v každém členském státu se držitel rozhodnutí o registraci musí s příslušnými národními orgány dohodnout na obsahu a formě edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

Cílem edukačního programu je informovat o důležitých rizicích spojených s přípravkem BLINCYTO, konkrétně o chybách při medikaci a neurologických příhodách.

Držitel rozhodnutí o registraci zabezpečí, aby v každém členském státu, kde je přípravek BLINCYTO obchodovaný, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž lze předpokládat, že budou přípravek BLINCYTO předepisovat, vydávat a používat, dostali následující edukační sady:

- Edukační materiál pro lékaře
- Edukační materiál pro lékárníky
- Edukační materiál pro zdravotní sestry
- Edukační materiál pro pacienty/pečovatele
- Karta pacienta

Edukační materiál pro lékaře musí obsahovat:

1. Odkaz na **souhrn údajů o přípravku (SmPC)**
2. **Pokyny pro lékaře** musí obsahovat tyto klíčové prvky:
 - Upozornění na význam hlášení nežádoucích účinků léku
 - Důležité informace o léčbě přípravkem BLINCYTO, způsobu aplikace a dávkování, délce hospitalizace, přerušení a/nebo trvalém ukončení léčby
 - Požadavek předat edukační materiály lékárníkům, zdravotním sestřím a pacientům/pečovatelům
 - Požadavek edukovat pacienta a poskytnout vzdělávací materiály pro pacienty/pečovatele

Chyby při medikaci (medication errors, ME)

- Důležité informace o zaznamenaných chybách při léčbě přípravkem BLINCYTO

Neurologické příhody

- Důležité informace o neurologických příhodách pozorovaných u přípravku BLINCYTO a o léčbě neurotoxicity
- Doporučení sledovat u pacientů projevy a příznaky neurotoxicity

Edukace pacienta

- Důležité sdělení, které má být pacientovi předáno v rámci edukace, zejména doporučení pacientům:
 - Během léčby přípravkem BLINCYTO neřídít motorová vozidla
 - Jak omezit riziko ME při používání infuzní pumpy
 - Kontaktovat ošetřujícího lékaře/zdravotní sestru, pokud se vyskytnou neurologické příznaky nebo problémy s infuzní pumpou

Edukační materiál pro lékárníky musí obsahovat:

1. Odkaz na **souhrn údajů o přípravku** (SmPC)
2. **Pokyny pro lékárníky** obsahující tyto klíčové prvky:
 - Upozornění na význam hlášení nežádoucích účinků léku
 - Důležité informace o zaznamenaných chybách při léčbě přípravkem BLINCYTO a dávkování přípravku BLINCYTO
 - Důležité informace o postupech rekonstituce a přípravy infuzního roztoku BLINCYTO na intravenózní podání za aseptických podmínek a s použitím aseptických technik

Edukační materiál pro zdravotní sestry musí obsahovat:

1. Odkaz na **souhrn údajů o přípravku** (SmPC)
2. **Pokyny pro zdravotní sestry** obsahující tyto klíčové prvky:
 - Upozornění na význam hlášení nežádoucích účinků léku
 - Popis postupů podávání přípravku specifických pro přípravek BLINCYTO
 - Důležité informace o neurologických příhodách, sledování pacienta a zvládnání časných známek a příznaků neurologických příhod
 - Důležité informace o chybách při medikaci zaznamenaných při léčbě přípravkem BLINCYTO
 - Důležité sdělení, které má být pacientovi sděleno v rámci edukace, zejména doporučení pacientům:
 - Během léčby přípravkem BLINCYTO neřídít motorová vozidla
 - Jak omezit riziko ME při používání infuzní pumpy
 - Kontaktovat ošetřujícího lékaře/zdravotní sestru, pokud se vyskytnou neurologické příznaky nebo problémy s infuzní pumpou

Edukační materiál pro pacienty (včetně pečovatелů) musí obsahovat:

1. **Informační příručku pro pacienta** včetně následujících klíčových prvků:
 - Upozornění na význam hlášení nežádoucích účinků léku
 - Popis postupů podávání přípravku BLINCYTO a pokyny jak snížit riziko ME při používání infuzní pumpy
 - Popis hlavních známek a/nebo příznaků neurologických příhod a význam okamžitého informování ošetřujícího lékaře nebo zdravotní sestry, pokud se příznaky vyskytnou
 - Doporučení pacientům, aby během léčby přípravkem BLINCYTO neřídili motorová vozidla
2. Odkaz na **příbalovou informaci pro pacienta**

Karta pacienta musí obsahovat:

- Upozornění pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta, včetně naléhavých situací, že pacient užívá přípravek BLINCYTO
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek BLINCYTO
- Datum zahájení léčby přípravkem BLINCYTO
- Informace, kdy kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru
- Upozornění na význam hlášení nežádoucích účinků léku
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenní poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Studie 20150136: observační studie zaměřená na bezpečnost a účinnost blinatumomabu, jeho použití a léčebné postupy*.	Q42022

* Je třeba vypracovat protokol studie a předložit ho na posouzení výboru PRAC do 2 měsíců po rozhodnutí komise EU.

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Studie 20180130: observační studie s cílem dále charakterizovat dlouhodobou bezpečnost přípravku BLINCYTO včetně vývojových aspektů, HSCT a sekundární malignity u pediatrických pacientů s B-prekurzorovou ALL, kteří byli léčeni buď blinatumabem, nebo chemoterapií s následnou transplantací*.	Q32038

* Je třeba vypracovat protokol studie a předložit ho na posouzení výboru PRAC do 3 měsíců po rozhodnutí komise EU.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BLINCYTO 38,5 mikrogramu prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok
blinatumomabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje blinatumomabum 38,5 mikrogramu.
Jedna injekční lahvička obsahuje po rozpuštění vodou pro injekci blinatumomabum
12,5 mikrogramu/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát trehalosy, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80
a hydroxid sodný.

Roztok (stabilizátor): monohydrát kyseliny citronové (E 330), lysin-hydrochlorid, polysorbát 80,
hydroxid sodný a voda pro injekci.

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok

1 injekční lahvička s práškem.

1 injekční lahvička s roztokem (stabilizátor). Přidat pouze do vaku s chloridem sodným.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Rozpuštěný roztok neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1047/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

BLINCYTO 38,5 µg prášek pro koncentrát
blinatumomabum
i.v. po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S ROZTOKEM (STABILIZÁTOR)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Roztok (stabilizátor).
BLINCYTO

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml

6. JINÉ

Přidat pouze do vaku s chloridem sodným.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

BLINCYTO 38,5 mikrogramu prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok blinatumomabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám poskytne také následující vzdělávací materiály:
 - Edukační brožuru pro pacienty a pečovatele, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, jež byste měl(a) znát před podáním přípravku BLINCYTO a během léčby přípravkem BLINCYTO.
 - Kartu pacienta s kontaktními údaji Vašeho lékaře a jeho ošetřujícího týmu a s informacemi o tom, kdy je třeba Vašeho lékaře nebo zdravotní sestru kontaktovat. Tuto kartu pacienta mějte neustále u sebe.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je BLINCYTO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete BLINCYTO používat
3. Jak se BLINCYTO používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak BLINCYTO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je BLINCYTO a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku BLINCYTO je blinatumomab. Ten patří do skupiny léků nazývaných cytostatika, která se zaměřují na nádorové buňky.

BLINCYTO se používá k léčbě dospělých s akutní lymfoblastickou leukemií. Akutní lymfoblastická leukemie je nádorové onemocnění krve, při kterém nekontrolovaně roste určitý druh bílých krvinek zvaných B-lymfocyty. Tento lék účinkuje tak, že umožní imunitnímu systému útočit na tyto abnormální nádorové bílé krvinky a ničit je. Přípravek BLINCYTO se používá, když se akutní lymfoblastická leukemie vrátila nebo nereagovala na předchozí léčbu (označováno jako relabovaná/refrakterní akutní lymfoblastická leukemie).

Používá se také u dospělých pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií, kteří stále mají malý počet nádorových buněk po předchozí léčbě (označováno jako minimální reziduální onemocnění).

BLINCYTO se používá k léčbě dětí (≥ 1 rok), dospívajících a mladých dospělých s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL), pokud předchozí léčba nezabrala nebo přestala zabírat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete BLINCYTO používat

Nepoužívejte BLINCYTO

- jestliže jste alergický(á) na blinatumomab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku BLINCYTO se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací. BLINCYTO pro vás nemusí být vhodný:

- jestliže jste někdy měl(a) neurologické potíže, např. třes, abnormální pocity, epileptické záchvaty, ztrátu paměti, zmatenost, dezorientaci, ztrátu rovnováhy nebo obtíže při mluvení. Jestli máte stále aktivní neurologické potíže nebo onemocnění, informujte o tom svého lékaře. Jestliže se u Vás leukemie rozšířila do mozku a/nebo míchy, lékař před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO možná bude muset léčit nejdříve tento stav. Před rozhodnutím, zda byste měl(a) být léčen(a) přípravkem BLINCYTO, lékař vyšetří Váš nervový systém a provede určitá vyšetření. Může se stát, že Vám lékař během léčby přípravkem BLINCYTO bude muset věnovat zvláštní péči.
- jestliže máte aktivní infekci.
- jestliže jste v minulosti měl(a) infuzní reakci po používání přípravku BLINCYTO. Příznaky mohou zahrnovat sípot, návaly, otok obličeje, potíže s dýcháním, nízký nebo vysoký krevní tlak.
- jestliže se domníváte, že v blízké budoucnosti budete očkovan(a) včetně očkování potřebných při cestě do zahraničí. Některé očkovací látky se nesmějí podat dva týdny před léčbou, během léčby nebo několik měsíců po léčbě přípravkem BLINCYTO. Váš lékař zkontroluje, zda máte být očkovan(a).

Informujte ihned lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás během léčby přípravkem BLINCYTO vyskytne některá z níže uvedených reakcí, protože tato reakce možná bude muset být léčena a dávka léku upravena:

- jestliže se u Vás vyskytnou epileptické záchvaty, obtíže při mluvení nebo špatné vyslovování, zmatenost a dezorientace, případně ztráta rovnováhy.
- jestliže máte zimnici nebo třesavku, případně pociťujete horkost. Změřte si teplotu, protože můžete mít horečku – toto mohou být projevy infekce.
- jestliže se u Vás kdykoliv během infuze vyskytne reakce, která se může projevovat jako závratě, mdloby, pocit na zvracení, otok obličeje, dechové obtíže, sípot nebo vyrážka.
- jestliže máte silné a přetrvávající bolesti břicha s pocitem na zvracení a zvracením nebo bez něho, protože to mohou být příznaky závažného a potenciálně smrtelného onemocnění známého jako pankreatitida (zánět slinivky břišní).

Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou sledovat z hlediska známek a příznaků těchto reakcí.

Informujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud otěhotníte během léčby přípravkem BLINCYTO. Lékař s Vámi prodiskutuje opatření týkající se očkování Vašeho dítěte.

Před každým cyklem infuze s přípravkem BLINCYTO dostanete léky, které mohou pomoci snížit potenciálně život ohrožující komplikace zvané syndrom nádorového rozpadu, který je způsobený chemickými poruchami v krvi v důsledku rozpadu odumírajících nádorových buněk. Můžete rovněž dostat léky ke snížení horečky.

Během léčby, zejména v prvních několika dnech po zahájení léčby, u Vás může dojít k těžkému poklesu počtu bílých krvinek (neutropenie), těžkému poklesu počtu bílých krvinek spolu s horečkou (febrilní neutropenie), zvýšení jaterních enzymů nebo zvýšení hladiny kyseliny močové. Lékař Vám bude během léčby přípravkem BLINCYTO provádět pravidelná vyšetření krve s cílem sledovat Váš krevní obraz.

Děti a dospívající

BLINCYTO se nemá používat u dětí mladších než 1 rok.

Další léčivé přípravky a BLINCYTO

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a nejméně 48 hodin po léčbě přípravkem BLINCYTO používat účinnou antikoncepci. Poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o vhodné metodě antikoncepce.

Těhotenství

Účinky přípravku BLINCYTO u těhotných žen nejsou známy, ale na základě jeho mechanismu účinku může přípravek BLINCYTO poškodit nenarozené dítě. Nepoužívejte přípravek BLINCYTO během těhotenství, ledaže by Váš lékař rozhodl, že to je pro Vás nejlepší léčba.

Jestliže během léčby přípravkem BLINCYTO otěhotníte, informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru. Lékař s Vámi prodiskutuje opatření týkající se očkování Vašeho dítěte.

Kojení

Nesmíte kojit během léčby a nejméně 48 hodin po poslední léčbě. Není známo, zda se BLINCYTO vylučuje do mateřského mléka, ale nemůže být vyloučeno riziko pro kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem BLINCYTO neřidte dopravní prostředky, neobsluhujte těžké stroje ani se nezúčastňujte nebezpečných činností. BLINCYTO může způsobovat neurologické potíže, jako jsou závratě, epileptické záchvaty, zmatenost, poruchy koordinace a rovnováhy.

BLINCYTO obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku během 24hodinové infuze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se BLINCYTO používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jak se BLINCYTO podává

BLINCYTO budete dostávat do žíly (intravenózně) nepřetržitě po dobu 4 týdnů pomocí infuzní pumpy (toto období představuje 1 léčebný cyklus). Poté budete mít dvoutýdenní přestávku, během které nebudete mít infuzi. Infuzní katetr (cévku) budete mít zavedený po celou dobu každého léčebného cyklu.

BLINCYTO se obvykle podává 2 léčebné cykly, pokud máte relabovanou/refrakterní akutní lymfoblastickou leukemii, nebo 1 léčebný cyklus, pokud máte akutní lymfoblastickou leukemii s minimálním reziduálním onemocněním. Jestliže budete dobře reagovat na tuto léčbu, lékař se může rozhodnout pro podání až 3 dalších cyklů. Počet léčebných cyklů a dávka, kterou dostanete, bude záležet na tom, jak budete BLINCYTO snášet a na léčbu odpovídat. Lékař s Vámi probere, jak dlouho bude léčba trvat. U pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem akutní lymfoblastické leukemie bude přípravek BLINCYTO podáván po dobu 1 léčebného cyklu. Léčba může být rovněž přerušena v závislosti na tom, jak budete BLINCYTO snášet.

Pokud máte relabovanou/refrakterní akutní lymfoblastickou leukemii, doporučuje se, abyste v prvních 9 dnech léčby a první 2 dny druhého cyklu zůstal(a) v nemocnici pod dohledem lékaře nebo zdravotní sestry se zkušenostmi s používáním protinádorových léků.

Pokud máte akutní lymfoblastickou leukemii s minimálním reziduálním onemocněním, doporučuje se, abyste první 3 dny léčby a první 2 dny následujících cyklů zůstal(a) v nemocnici pod dohledem lékaře nebo zdravotní sestry se zkušenostmi s používáním protinádorových léků

U pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem akutní lymfoblastické leukemie se doporučuje první 3 dny léčebného cyklu podávat přípravek BLINCYTO v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře nebo zdravotní sestry se zkušenostmi s používáním protinádorových léků.

Pokud jste v minulosti měl(a) nebo máte neurologické obtíže, doporučuje se, abyste během prvních 14 dnů léčby zůstal(a) v nemocnici. Lékař s Vámi probere, zda po úvodním pobytu v nemocnici můžete pokračovat v léčbě doma. Léčba může zahrnovat výměnu vaku, kterou provede zdravotní sestra.

Lékař určí, kdy se má infuzní vak s přípravkem BLINCYTO vyměnit, což může být denně až každé 4 dny. Rychlost podávání infuze může být rychlejší nebo pomalejší v závislosti na tom, jak často se bude vak měnit.

První cyklus

Pokud máte relabovanou/refrakterní akutní lymfoblastickou leukemii a Vaše tělesná hmotnost je 45 kilogramů nebo vyšší, doporučená úvodní dávka v prvním cyklu je 9 mikrogramů denně po dobu 1 týdne. Poté lékař může rozhodnout o zvýšení dávky na 28 mikrogramů denně ve 2., 3. a 4. týdnu léčby.

Pokud je Vaše tělesná hmotnost nižší než 45 kilogramů, doporučená počáteční dávka v prvním cyklu bude stanovena podle Vaší tělesné hmotnosti a výšky. Poté lékař může rozhodnout o zvýšení dávky ve 2., 3. a 4. týdnu léčby.

Pokud máte akutní lymfoblastickou leukemii s minimálním reziduálním onemocněním, je dávka přípravku BLINCYTO 28 mikrogramů denně v průběhu prvního cyklu.

Pokud jste pediatrický pacient s vysokorizikovým prvním relapsem akutní lymfoblastické leukemie a Vaše tělesná hmotnost je nižší než 45 kilogramů, bude doporučená dávka pro 1 léčebný cyklus vycházet z Vaší tělesné hmotnosti a výšky. Pokud je Vaše tělesná hmotnost 45 kilogramů nebo vyšší, bude Vaše dávka přípravku BLINCYTO během 1 léčebného cyklu 28 mikrogramů denně.

Další cykly

Jestliže lékař určí, že máte dostat více cyklů s přípravkem BLINCYTO, a Vaše tělesná hmotnost je 45 kilogramů nebo vyšší, nastaví Vám infuzní pumpu na dávku 28 mikrogramů denně.

Jestliže lékař určí, že máte dostat více cyklů s přípravkem BLINCYTO, a Vaše tělesná hmotnost je nižší než 45 kilogramů, nastaví Vám infuzní pumpu na dávku stanovenou na základě Vaší tělesné hmotnosti a výšky.

Léky, které dostanete před každým cyklem léčby přípravkem BLINCYTO

Před léčbou přípravkem BLINCYTO dostanete další léky (premedikace), které mají pomoci snížit infuzní reakce a další možné nežádoucí účinky. Mohou to být kortikosteroidy (např. dexamethason).

Infuzní katetr

Jestliže máte zavedený infuzní katetr, je velmi důležité, abyste udržoval(a) oblast kolem katetru čistou, jinak byste mohl(a) dostat infekci. Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak se máte starat o místo zavedení katetru.

Infuzní pumpa a nitrožilní sety

Neupravujte nastavení infuzní pumpy, i když se vyskytne problém s pumpou nebo se alarm pumpy rozezní. Změny nastavení pumpy mohou vést k tomu, že podávaná dávka bude příliš vysoká nebo příliš nízká.

Kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru ihned, když:

- se vyskytne problém s pumpou nebo se rozezní alarm pumpy
- se infuzní vak vyprázdní dříve, než se má vyměnit
- se infuzní pumpa neočekávaně zastaví. Nepokoušejte se restartovat pumpu.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám poradí, jak provádět každodenní činnosti spolu s infuzní pumpou. Chcete-li se na něco zeptat, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné.

Informujte svého lékaře ihned, pokud se objeví některý z níže uvedených nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:

- zimnice, třesavka, horečka, rychlá srdeční akce, pokles krevního tlaku, bolest svalů, pocit únavy, kašel, dechové obtíže, zmatenost, zarudnutí, otok nebo výtok z postižené oblasti nebo v místě infuzní linky – tyto potíže mohou být známky infekce.
- neurologické příhody: třes, zmatenost, poruchy funkce mozku (encefalopatie), obtíže v komunikaci (afázie), epileptické záchvaty (křeče).
- horečka, otok, zimnice, pokles nebo vzestup krevního tlaku a voda na plicích. Tyto potíže mohou být závažné a může se jednat o příznak tzv. syndromu z uvolnění cytokinů.
- jestliže máte silné a přetrvávající bolesti břicha s pocitem na zvracení a zvracením nebo bez něho, protože to mohou být příznaky závažného a potenciálně smrtelného onemocnění známého jako pankreatitida (zánět slinivky břišní).

Léčba přípravkem BLINCYTO může způsobit snížení počtu některých bílých krvinek spolu s horečkou nebo i bez ní (febrilní neutropenie nebo neutropenie) nebo může vést ke zvýšení hladiny draslíku, kyseliny močové a fosfátu v krvi a snížení hladiny vápníku v krvi (syndrom nádorového rozpadu). Lékař Vám bude pravidelně provádět vyšetření krve během léčby přípravkem BLINCYTO.

Další nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 léčených osob):

- infekce krve včetně bakteriálních, virových anebo jiných typů infekce
- snížený počet určitých bílých krvinek s horečkou nebo bez ní (febrilní) neutropenie, leukopenie), snížený počet červených krvinek, snížený počet krevních destiček
- horečka, otok, zimnice, pokles nebo vzestup krevního tlaku a voda na plicích, které mohou být závažné (syndrom z uvolnění cytokinů)
- nespavost
- bolest hlavy, třes
- rychlá tepová frekvence (tachykardie)
- nízký krevní tlak
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- pocit na zvracení, průjem, zvracení, zácpa, bolest břicha
- vyrážka
- bolest zad, bolest končetiny
- horečka (pyrexie), otok obličeje, rtů, úst, jazyka a hrdla, který může způsobovat polykací nebo dechové obtíže (edém), zimnice
- snížené hladiny protilátek zvaných imunoglobuliny, které pomáhají imunitnímu systému v boji s infekcí (pokles imunoglobulinů)
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, GGT)
- reakce v souvislosti s infuzí mohou být sípot, návaly, otok obličeje, dechové potíže, nízký krevní tlak, vysoký krevní tlak.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 léčených osob):

- těžké infekce, které mohou vést k orgánovému selhání, šoku a mohou být i smrtelné (sepsa)
- infekce plic (pneumonie)
- plísňová infekce
- vyšší hodnoty počtu bílých krvinek (leukocytóza), snížení počtu některých bílých krvinek (lymfopenie)
- alergická reakce
- komplikace vyskytující se po léčbě nádorových onemocnění vedoucí k vyšším hladinám draslíku, kyseliny močové a fosfátu v krvi a sníženým hladinám vápníku v krvi (syndrom nádorového rozpadu)
- zmatenost, dezorientace
- poruchy funkce mozku (encefalopatie), jako jsou potíže v komunikaci (afázie), mravenčení v kůži (parestezie), epileptické záchvaty, potíže s myšlením nebo zpracováním myšlenek, potíže se zapamatováním si, potíže s ovládním pohybů (ataxie)
- pocit ospalosti (spavost), necitlivost, závratě
- nervové obtíže postihující hlavu a krk, jako jsou poruchy zraku, pokles očního víčka a/nebo pokles svalů na jedné straně obličeje, poruchy sluchu nebo potíže s polykáním (poruchy hlavových nervů)
- sípot nebo dechové obtíže (dušnost), selhání dýchání
- návaly
- vlhký kašel
- zvýšené hladiny bilirubinu v krvi
- bolest kostí
- bolest na hrudi nebo jiná bolest
- vysoké hladiny některých enzymů včetně krevních enzymů
- zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 léčených osob):

- nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (hemofagocytární histiocytóza)
- zduření lymfatických (mízních) uzlin (lymfadenopatie)
- horečka, otok, zimnice, snížený nebo zvýšený krevní tlak a tekutina v plicích, což může být závažné a život ohrožující (cytokinová bouře)
- stav vedoucí k úniku tekutiny z drobných krevních cév do těla (syndrom zvýšené permeability kapilár)
- obtíže s řečí.

Mezi nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji u dospívajících a dětí, patří:

- snížený počet červených krvinek (anémie), snížený počet krevních destiček (trombocytopenie), snížený počet některých bílých krvinek (leukopenie)
- horečka (pyrexie)
- reakce spojené s infuzí mohou zahrnovat otok obličeje, nízký krevní tlak, vysoký krevní tlak (reakce související s infuzí)
- zvýšení tělesné hmotnosti
- vysoký krevní tlak (hypertenze)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v \[Dodatku V\]\(#\)](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak BLINCYTO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky:

- Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok (BLINCYTO roztok):

- Při uchovávání v chladničce musí být rekonstituovaný roztok použit do 24 hodin. Jinak je možné uchovávat injekční lahvičky při pokojové teplotě (do 27 °C) po dobu maximálně 4 hodin.

Zředěný roztok (připravený infuzní vak):

Jestliže se infuzní vak mění doma:

- Infuzní vaky obsahující přípravek BLINCYTO infuzní roztok budou doručeny ve speciálním balení obsahujícím chladicí sáčky.
 - Neotvírejte balení.
 - Uchovávejte balení při pokojové teplotě (do 27 °C).
 - Neuchovávejte balení v chladničce nebo mrazničce.
- Balení otevře zdravotní sestra a infuzní vaky budou uchovávány v chladničce až do doby podání infuze.
- Při uchovávání v chladničce se musí infuzní vaky použít do 10 dnů od přípravy.
- Při pokojové teplotě (do 27 °C) se má roztok podat infuzí do 96 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co BLINCYTO obsahuje

- Léčivou látkou je blinatumomabum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje blinatumomabum 38,5 mikrogramu. Rekonstitucí s vodou pro injekci se získá blinatumomabum o výsledné koncentraci 12,5 mikrogramu/ml.
- Dalšími složkami v prášku jsou: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát trehalosy, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80 a hydroxid sodný.
- Roztok (stabilizátor) obsahuje monohydrát kyseliny citronové (E 330), lysin-hydrochlorid, polysorbát 80, hydroxid sodný a vodu pro injekci.

Jak BLINCYTO vypadá a co obsahuje toto balení

BLINCYTO je prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok.

Jedno balení přípravku BLINCYTO obsahuje:

- 1 skleněnou injekční lahvičku obsahující bílý až téměř bílý prášek.
- 1 skleněnou injekční lahvičku obsahující bezbarvý až nažloutlý čirý roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemsko

Držitel rozhodnutí o registraci

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemsko

Výrobce

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

BLINCYTO infuzní roztok se podává jako kontinuální intravenózní infuze konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy po dobu až 96 hodin.

Relabovaná nebo refrakterní B-prekurzorová ALL

Doporučená denní dávka podle tělesné hmotnosti pacienta. Pacienti s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší dostávají pevnou dávku a u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg se dávka vypočítává podle plochy povrchu těla (BSA). Níže uvedená tabulka uvádí doporučenou denní dávku pro relabující nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL.

Tělesná hmotnost pacienta	1. cyklus			Následné cykly	
	1.-7. den	8.-28. den	29.-42. den	1.-28. den	29.-42. den
45 kg nebo vyšší (<i>fixní dávka</i>)	9 µg/den kontinuální infuzí	28 µg/den kontinuální infuzí	14denní interval bez léčby	28 µg/den kontinuální infuzí	14denní interval bez léčby
Nižší než 45 kg (<i>Dávka podle BSA</i>)	5 µg/m ² /den kontinuální infuzí (<i>maximálně 9 µg/den</i>)	15 µg/m ² /den kontinuální infuzí (<i>maximálně 28 µg/den</i>)		15 µg/m ² /den kontinuální infuzí (<i>maximálně 28 µg/den</i>)	

Pediatričtí pacienti s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL mohou dostat 1 cyklus léčby přípravkem BLINCYTO po indukci a 2 sériích konsolidační chemoterapie. Níže uvedená tabulka uvádí doporučenou denní dávku podle hmotnosti pacienta u pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem B-prekurzorové ALL po indukční chemoterapii.

Jeden konsolidační cyklus	Tělesná hmotnost pacienta 45 kg nebo vyšší (<i>fixní dávka</i>)	Tělesná hmotnost pacienta nižší než 45 kg (<i>dávka podle BSA</i>)
1.-28. den	28 µg/den	15 µg/m ² /den (<i>maximálně 28 µg/den</i>)

MRD pozitivní B-prekurzorová ALL

Doporučená dávka přípravku BLINCYTO v průběhu každého 4týdenního léčebného cyklu je 28 µg/den.

Počáteční objem (270 ml) je větší než objem podávaný pacientovi (240 ml), protože je v něm započítáno napouštění intravenózní linky a zajišťuje, aby pacient dostal celou dávku přípravku BLINCYTO.

Podejte infuzi připraveného finálního infuzního roztoku přípravku BLINCYTO podle pokynů uvedených na označení přípravku na připraveném vaku jednou z následujících konstantních rychlostí infuze:

- Rychlost infuze 10 ml/hod. při trvání infuze 24 hodin
- Rychlost infuze 5 ml/hod. při trvání infuze 48 hodin
- Rychlost infuze 3,3 ml/hod. při trvání infuze 72 hodin
- Rychlost infuze 2,5 ml/hod. při trvání infuze 96 hodin

Délku trvání infuze zvolí ošetřující lékař na základě zvážení frekvence výměn infuzního vaku a tělesné hmotnosti pacienta. Cílová podaná terapeutická dávka přípravku BLINCYTO se nemění.

Aseptická příprava

Při přípravě infuze je třeba dodržovat aseptické podmínky. Příprava přípravku BLINCYTO se má:

- provádět za aseptických podmínek personálem zaškoleným v pravidlech správné praxe, zejména z hlediska aseptické přípravy parenterálních přípravků;
- připravovat v laminárním boxu nebo v boxu pro bezpečné zacházení s biologickým materiálem při použití standardních bezpečnostních opatření pro bezpečné zacházení s intravenózními látkami.

Je mimořádně důležité, aby se přísně dodržovaly pokyny pro přípravu a podání uvedené v tomto bodě, aby se tak minimalizovaly chyby medikace (včetně poddávkování a předávkování).

Další pokyny

- BLINCYTO je kompatibilní s infuzními vaky/kazetami infuzních pump z polyolefinu, PVC non-diethylhexylftalátu (non-DEHP), nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být po dokončení infuze zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příprava infuzního roztoku

Dále budete potřebovat tento materiál, který ale **není** součástí balení přípravku

- Sterilní injekční stříkačky na jedno použití
- Jehly o rozměru 21-23 gauge (doporučeno)
- Voda pro injekci
- Infuzní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%);
 - K minimalizaci počtu aseptických přenosů použijte 250ml předplněný infuzní vak. **Výpočty dávky přípravku BLINCYTO jsou založené na obvyklém přeplnění objemu 265 až 275 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).**
 - Použijte pouze infuzní vaky/kazety infuzních pump z polyolefinu, PVC non-diethylhexylftalátu (non-DEHP) nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Infuzní set z polyolefinu, PVC non-DEHP nebo EVA se sterilním a nepyrogenním 0,2µm in-line filtrem s nízkou vazbou na bílkoviny
 - Přesvědčte se, že infuzní set je kompatibilní s infuzní pumpou.

Pro rekonstituci přípravku BLINCYTO použijte vodu pro injekci. Při rekonstituci injekční lahvičky přípravku BLINCYTO nepoužívejte roztok (stabilizátor).

K naplnění intravenózních hadiček používejte pouze roztok ve vaku obsahujícím FINÁLNĚ připravený infuzní roztok BLINCYTO. Linku nenaplňujte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Rekonstituce přípravku BLINCYTO

1. Určete počet injekčních lahviček přípravku BLINCYTO potřebných pro dávku a dobu trvání infuze.
2. Pomocí stříkačky rekonstituuje každou injekční lahvičku přípravku BLINCYTO prášek pro koncentrát použitím 3 ml vody pro injekci. Nasměrujte vodu podél stěn injekční lahvičky přípravku BLINCYTO, nikoli přímo na lyofilizovaný prášek.
 - **Nepoužívejte roztok (stabilizátor) k rekonstituci přípravku BLINCYTO prášek pro koncentrát.**
 - Přidáním vody pro injekci k prášku pro koncentrát získáte celkový objem 3,08 ml přípravku BLINCYTO o konečné koncentraci 12,5 µg/ml.
3. Jemným krouživým pohybem promíchejte obsah, aby se nevytvořilo nadměrné množství pěny.
 - **Injekční lahvičkou netřepejte.**
4. Během rekonstituce a před podáním infuze prohlédněte rekonstituovaný roztok, zda se v něm nevyskytují částice a nedošlo ke změně zbarvení. Výsledný roztok musí být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.
 - **Roztok nepoužívejte, pokud je zkalený nebo obsahuje usazeniny.**

Příprava infuzního vaku BLINCYTO

U každého infuzního vaku BLINCYTO ověřte předepsanou dávku a dobu trvání infuze.

K minimalizaci chyb **použijte k přípravě infuzního vaku BLINCYTO specifické objemy popsané v tabulkách 1 a 2.**

- Tabulka 1 pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší
 - Tabulka 2 pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg
1. Použijte infuzní vak předplněný 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který obvykle obsahuje celkový objem 265 až 275 ml.
 2. K potažení infuzního vaku asepticky přeneste pomocí stříkačky 5,5 ml roztoku (stabilizátoru) do infuzního vaku. Jemně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. Zbylý roztok (stabilizátor) vyhoďte.
 3. Pomocí injekční stříkačky asepticky přeneste požadovaný objem rekonstituovaného roztoku přípravku BLINCYTO do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a roztok (stabilizátor). Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna.
 - Specifický objem rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší je uveden v tabulce 1.
 - Specifický objem rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg (dávka podle BSA) je uveden v tabulce 2.
 - Injekční lahvičku obsahující veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku BLINCYTO vyhoďte.
 4. Za aseptických podmínek připevněte intravenózní set k infuznímu vaku se sterilním 0,2µm in-line filtrem. Přesvědčte se, že infuzní hadičky jsou kompatibilní s infuzní pumpou.
 5. Z infuzního vaku odstraňte vzduch. Toto je mimořádně důležité při použití ambulantní infuzní pumpy.
 6. **Naplňte intravenózní linku pouze roztokem ve vaku obsahujícím FINÁLNĚ připravený infuzní roztok BLINCYTO.**
 7. Jestliže takto připravený roztok nepoužijete ihned, uchovávejte ho v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Tabulka 1. Pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší: objemy injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku (stabilizátoru) a rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro přidání do infuzního vaku

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)			250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)			5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
			Objem	Injekční lahvičky
24 hodin	9 µg/den	10 ml/hod.	0,83 ml	1
	28 µg/den	10 ml/hod.	2,6 ml	1
48 hodin	9 µg/den	5 ml/hod.	1,7 ml	1
	28 µg/den	5 ml/hod.	5,2 ml	2
72 hodin	9 µg/den	3,3 ml/hod.	2,5 ml	1
	28 µg/den	3,3 ml/hod.	8 ml	3
96 hodin	9 µg/den	2,5 ml/hod.	3,3 ml	2
	28 µg/den	2,5 ml/hod.	10,7 ml	4

Tabulka 2. Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg: objemy injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku (stabilizátoru) a rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro přidání do infuzního vaku

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
24 hodin	5 µg/m ² /den	10 ml/hod.	1,5–1,59	0,7 ml	1
			1,4–1,49	0,66 ml	1
			1,3–1,39	0,61 ml	1
			1,2–1,29	0,56 ml	1
			1,1–1,19	0,52 ml	1
			1–1,09	0,47 ml	1
			0,9–0,99	0,43 ml	1
			0,8–0,89	0,38 ml	1
			0,7–0,79	0,33 ml	1
			0,6–0,69	0,29 ml	1
			0,5–0,59	0,24 ml	1
0,4–0,49	0,2 ml	1			
24 hodin	15 µg/m ² /den	10 ml/hod.	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			

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
48 hodin	5 µg/m ² /den	5 ml/hod.	1,5–1,59	1,4 ml	1
			1,4–1,49	1,3 ml	1
			1,3–1,39	1,2 ml	1
			1,2–1,29	1,1 ml	1
			1,1–1,19	1 ml	1
			1–1,09	0,94 ml	1
			0,9–0,99	0,85 ml	1
			0,8–0,89	0,76 ml	1
			0,7–0,79	0,67 ml	1
			0,6–0,69	0,57 ml	1
			0,5–0,59	0,48 ml	1
0,4–0,49	0,39 ml	1			
48 hodin	15 µg/m ² /den	5 ml/hod.	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			

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
72 hodin	5 µg/m ² /den	3,3 ml/hod.	1,5–1,59	2,1 ml	1
			1,4–1,49	2 ml	1
			1,3–1,39	1,8 ml	1
			1,2–1,29	1,7 ml	1
			1,1–1,19	1,6 ml	1
			1–1,09	1,4 ml	1
			0,9–0,99	1,3 ml	1
			0,8–0,89	1,1 ml	1
			0,7–0,79	1 ml	1
			0,6–0,69	0,86 ml	1
			0,5–0,59	0,72 ml	1
0,4–0,49	0,59 ml	1			
72 hodin	15 µg/m ² /den	3,3 ml/hod.	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			

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	Dávka	Rychlost infuze	BSA (m ²)	Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO	
				Objem	Injekční lahvičky
96 hodin	5 µg/m ² /den	2,5 ml/hod.	1,5–1,59	2,8 ml	1
			1,4–1,49	2,6 ml	1
			1,3–1,39	2,4 ml	1
			1,2–1,29	2,3 ml	1
			1,1–1,19	2,1 ml	1
			1–1,09	1,9 ml	1
			0,9–0,99	1,7 ml	1
			0,8–0,89	1,5 ml	1
			0,7–0,79	1,3 ml	1
			0,6–0,69	1,2 ml	1
			0,5–0,59	0,97 ml	1
0,4–0,49	0,78 ml	1			
96 hodin	15 µg/m ² /den	2,5 ml/hod.	1,5–1,59	8,4 ml	3
			1,4–1,49	7,9 ml	3
			1,3–1,39	7,3 ml	3
			1,2–1,29	6,8 ml	3
			1,1–1,19	6,2 ml	3
			1–1,09	5,7 ml	3
			0,9–0,99	5,1 ml	2
			0,8–0,89	4,6 ml	2
			0,7–0,79	4 ml	2
			0,6–0,69	3,4 ml	2
			0,5–0,59	2,9 ml	2
0,4–0,49	2,3 ml	1			

BSA = plocha povrchu těla (body surface area)

Pokyny pro podání jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.2.

Způsob podání

Důležitá poznámka: Neproplachujte infuzní linku BLINCYTO ani intravenózní katétr, zvláště při výměně infuzních vaků. Proplachování při výměně vaků nebo po dokončení infuze může vést k nadměrné dávce a komplikacím. Při podávání vícenásobným žilním katétreem se má přípravek BLINCYTO podávat infuzí přes vlastní lumen linky.

BLINCYTO infuzní roztok se podává jako kontinuální intravenózní infuze konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy po dobu až 96 hodin.

BLINCYTO infuzní roztok se musí podat pomocí intravenózního setu, který obsahuje sterilní, nepyrogeenní 0,2µm in-line filtr s nízkou vazbou bílkovin.

Infuzní vak musí zdravotnický pracovník vyměnit minimálně každých 96 hodin z důvodů zachování sterility.

Opatření pro uchovávání a doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky:

5 let (2 °C – 8 °C)

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 4 hodin při teplotě do 27 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, se má rekonstituovaný roztok okamžitě rozpustit. Jestliže se nerozpustí ihned, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rozpuštěný roztok (připravený infuzní vak)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 dní při teplotě 2 °C – 8 °C nebo na dobu 96 hodin při teplotě do 27 °C.

Z mikrobiologického hlediska se připravené infuzní vaky mají použít okamžitě. Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.