

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiołka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

Worki infuzyjne z produktem BLINCYTO należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin. Patrz sposób podawania.

Dawkowanie

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

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia.

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

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

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

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

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

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

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

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

Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi

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

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

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

Pacjenci mogą otrzymać 1 cykl leczenia indukcyjnego, a następnie maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO. Jeden cykl indukcji lub konsolidacji z zastosowaniem produktu BLINCYTO składa się z 28 dni (4 tygodni) dożylnego podawania leku w ciągłej infuzji, po których występuje 14 dniowy (2 tygodniowy) okres bez leczenia (łącznie 42 dni). U większości pacjentów odpowiadających na leczenie blinatumomabem odpowiedź występuje po 1. cyklu (patrz punkt 5.1). W związku z tym u pacjentów, u których po 1. cyklu leczenia nie wystąpi poprawa parametrów hematologicznych i (lub) poprawa stanu klinicznego, lekarz prowadzący musi dokonać oceny stosunku możliwych korzyści do ryzyka, wynikającego z kontynuacji leczenia.

Zalecana dawka (dla pacjentów ważących co najmniej 45 kg):

Cykl(e) leczenia	
Indukcja Cykl 1	
Dni 1-28	Dni 29-42
28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu
Konsolidacja Cykle 2-4	
Dni 1-28	Dni 29-42
28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

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

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

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

Dostosowanie dawki

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B i pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, otrzymujących produkt BLINCYTO, należy rozważyć czasowe lub definitywne przerwanie podawania produktu BLINCYTO, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności (patrz punkt 4.4): zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności.

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia. Obecnie dostępne dane dotyczące dzieci przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Ważne informacje: Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu BLINCYTO, zwłaszcza przy zmianie worków do infuzji. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Przy podawaniu produktu BLINCYTO przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał.

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

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

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

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

Roztwór produktu BLINCYTO należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji:

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

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

Zmiana worków infuzyjnych

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zaburzenia neurologiczne

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

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

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

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

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

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

Zakażenia

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

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

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

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

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

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

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

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

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

Zespół rozpadu guza

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

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

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

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

Zapalenie trzustki

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

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

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu

magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane.

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

Nawrót bez ekspresji antygenu CD19

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

Konwersja ALL w ostrą białaczkę szpikową (AML)

Rzadko zgłaszano konwersję ALL w AML w przypadku pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO, włączając tych bez nieprawidłowości immunofenotypowych i (lub) cytogenetycznych stwierdzonych po wstępnej diagnozie. Wszystkich pacjentów z nawrotem należy monitorować w celu wykrycia AML.

Szczepienia ochronne

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

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

Zapobieganie ciąży

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

Błędne podanie leku

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 843).

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (24,8%), zaburzenia neurologiczne (13,8%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (10,1%), zespół uwalniania cytokin (3,3%) i zespół rozpadu guza (0,7%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 843). W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne ^{a, b} Zakażenia grzybicze ^{a, b} Zakażenia wirusowe ^{a, b} Zakażenia ^b - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone ^{a, b}	Posocznica Zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość ¹ Neutropenia ² Małopłytkowość ³ Leukopenia ⁴	Leukocytoza ⁵ Limfopenia ⁶	Limfadenopatia Histiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ^a	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne ^a	Bezsenność	Stan splątania Dezorientacja	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Zaburzenia układu nerwowego ^a	Ból głowy Drżenie	Encefalopatia Afazja Parestezje Drgawki Zaburzenia poznawcze Osłabienie pamięci Zawroty głowy Senność Niedoczulica Uszkodzenie nerwu czaszkowego ^b Ataksja	Zaburzenia mowy
Zaburzenia serca	Tachykardia ⁷		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ⁸	Nadciśnienie ⁹ Zaczerwienienie twarzy	Zespół przeziąkania włosniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Kaszel produktywny Niewydolność oddechowa Świszczący oddech	Duszność wysiłkowa Ostra niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty Zaparcie Ból brzucha		Zapalenie trzustki ^a
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia ^{a, 10}	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹¹		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból kończyny	Ból kości	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹² Dreszcze Obrzęk ¹³	Ból w klatce piersiowej ¹⁴ Ból	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^{a, 15} Zmniejszenie stężenia immunoglobulin ¹⁶	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ¹⁷		

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

^b Określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 18.1)

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

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

² Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.

³ Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.

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

- ⁵ Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.
- ⁶ Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.
- ⁷ Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej i tachykardii.
- ⁸ Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.
- ⁹ Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.
- ¹⁰ Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.
- ¹¹ Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej i wysypki świądowej.
- ¹² Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.
- ¹³ Obrzęk odnosi się do obrzęku twarzy, obrzęku uogólnionego, obrzęku i obrzęku obwodowego.
- ¹⁴ Ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej.
- ¹⁵ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz.
- ¹⁶ Zmniejszenie stężenia immunoglobulin odnosi się do zmniejszenia stężenia immunoglobulin G we krwi, zmniejszenia stężenia globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz zmniejszonego stężenia immunoglobulin.
- ¹⁷ Reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤ 2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie, wysypka, przyspieszony oddech, opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy i wysypka rumieniowa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia neurologiczne

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

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

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

Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych opisano w punkcie 4.4.

Zakażenia

Wśród pacjentów leczonych produktem BLINCYTO zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia ≥ 4 .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu

klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych [np. poliomawirusem (BK)] u osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, u których stopień sprawności według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł < 2. Postępowanie kliniczne w przypadku zakażeń opisano w punkcie 4.4.

Zespół uwalniania cytokin

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

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

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

Zespół przesiąkania włósniczek zaobserwowano u jednego pacjenta spośród dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w badaniu klinicznym fazy II i u jednego pacjenta spośród dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w badaniu klinicznym fazy II. U żadnego z dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia nie zaobserwowano występowania zespołu przesiąkania włósniczek w badaniu klinicznym fazy II.

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U 22,4% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz związane z tym objawy przedmiotowe i podmiotowe. Ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 . (takie jak: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) obserwowano odpowiednio u 1,5% i 13,6% pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 4 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia produktem BLINCYTO.

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

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

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

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

Zapalenie trzustki

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

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

Dzieci i młodzież

Produkt BLINCYTO oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B w badaniu fazy I/II dotyczącym zwiększania/oceny dawki, w którym 70 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 17 lat leczono z zastosowaniem zalecanej dawki i sposobu dawkowania.

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

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

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u

osób w wieku poniżej 65 lat leczonych produktem BLINCYTO. Jednak pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

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

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

Immunogenność

W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną u mniej niż 3% pacjentów leczonych BLINCYTO wynik testów na obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi był dodatni. Sześciu z tych pacjentów miało przeciwciała przeciwko blinatumomabowi z aktywnością neutralizującą in vitro. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie lub nawrotową ALL leczonych blinatumomabem nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko blinatumomabowi.

W przypadku podejrzenia rozwoju przeciwciał przeciwko blinatumomabowi o działaniu istotnym klinicznie, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu przedyskutowania sposobu wykonania badań tych przeciwciał. Szczegółowe dane kontaktowe podano w punkcie 6 ulotki dołączonej do opakowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe.
Kod ATC: L01XC19

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

Tabela 1. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa w badaniu fazy III (badanie TOWER)

Parametr	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
Wiek		
Mediana, lata (min, max)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Średnia, lata (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 lat, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Upřednie leczenie ratunkowe	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Upřednie alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Stopień sprawności w skali ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Status oporności - n (%)		
Pierwotna oporność	46 (17,0)	27 (20,1)
Oporność na leczenie ratunkowe	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksymalny odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSCT = allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku kostnego
SOC = leczenie standardowe

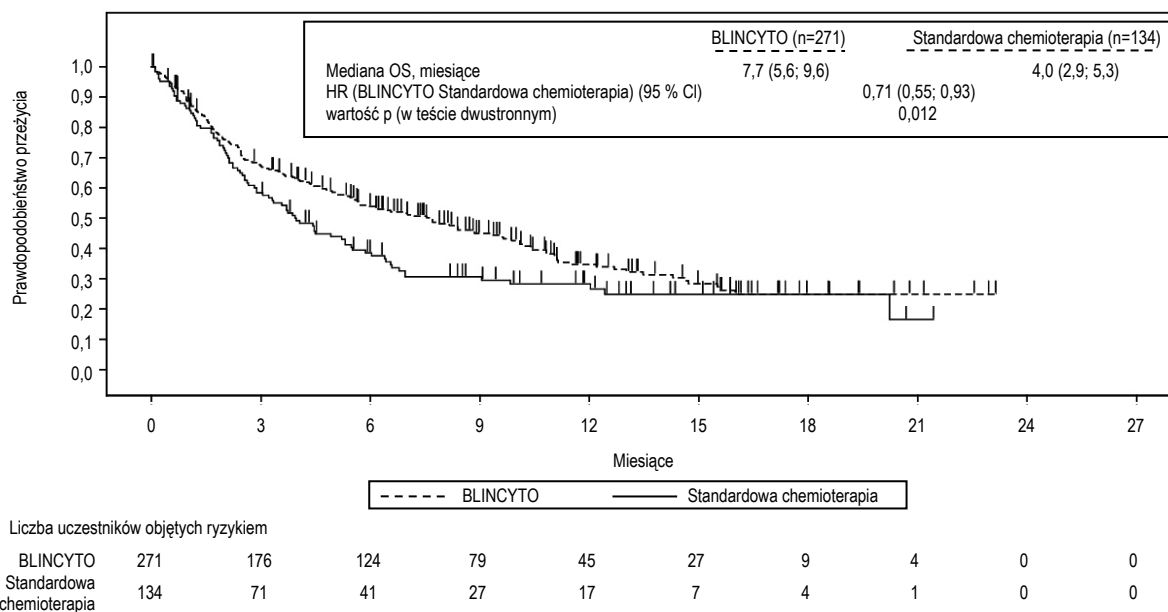
Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, a następnie 28 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę docelową wynoszącą 28 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ podawano począwszy od dnia 1. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych

możliwa była modyfikacja dawki. Dwustu sześćdziesięciu siedmiu (267) pacjentów, którym podawano BLINCYTO ukończyło średnio 2,0 cykle terapeutyczne; 109 pacjentów, którym podawano standardową chemioterapię ukończyło średnio 1,3 cyklu terapeutycznego.

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

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

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia



Pacjent, którego dane ucięto jest oznaczony pionową kreską.

GRH0514PL v1

Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (badanie TOWER)

	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
Remisja całkowita (CR)		
CR ^a /CR ^b / [*] CR ^c , n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Różnica efektów leczenia [95% CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
wartość p	< 0,001	

	BLINCYTO (n = 271)	Standardowa chemioterapia (n = 134)
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Różnica efektów leczenia [95% CI]	17,9 (9,6 – 26,2)	
wartość p	< 0,001	
Czas przeżycia wolny od zdarzeń^d		
Szacunkowa wartość % po 6 miesiącach [95% CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
Szacunkowa wartość % po 18 miesiącach [95% CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95% CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Czas trwania odpowiedzi hematologicznej		
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh*/CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
Odpowiedź na poziomie MRD^e dla CR/CRh*/CRi		
Pacjenci, u których możliwa była ocena MRD (%) [95% CI] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Długość trwania odpowiedzi na poziomie MRD – Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI]	4,5 miesiąca (3,6; 9,0)	3,8 miesiąca (1,9; 19,0)
alloHSCT po rozpoczęciu badania – n (%)		
Łączna liczba pacjentów	65 (24)	32 (23,9)
Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Czas do alloHSCT wśród wszystkich pacjentów po przeszczepie Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (zakres międzykwartyłowy)	3,7 miesiąca (3,0; 5,3) (n = 65)	3,1 miesiąca (2,6; 4,3) (n = 32)
Czas do alloHSCT wśród osób z CR/CRh*/CRi Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia [95% CI] (szacowanie KM)	11,3 miesiąca (5,2; NE) (n = 119)	3,6 miesiąca (2,3; 7,2) (n = 33)
Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT		
n/n (%), [95% CI]	4/38; 12,4% (4,8; 29,9)	0/12; 0,0% (0,0; NE)

^a. CR zdefiniowano jako obecność $\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi $> 100\ 000/\text{mikrolitr}$ i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $> 1000/\text{mikrolitr}$].

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

^c. CRi (remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność $\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby i niepełną odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi $> 100\ 000/\text{mikrolitr}$ lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $> 1000/\text{mikrolitr}$].

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

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

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

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

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

Produkt BLINCYTO był również oceniany w wielośrodkowym, otwartym jednoramiennym badaniu fazy II u 189 pacjentów (badanie MT103-211). Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (pacjenci, u których wystąpił nawrót po pierwszej remisji utrzymującej się przez ≤ 12 miesięcy w przypadku pierwszej terapii ratującej lub nawrót albo choroba oporna na leczenie po pierwszej terapii ratującej, lub nawrót w ciągu 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) i posiadający $\geq 10\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym).

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek remisji całkowitych/remisji całkowitych z częściową regeneracją hematopoezy (CR/CRh*) odnotowanych w ciągu 2 cykli leczenia produktem BLINCYTO. U osiemdziesięciu jeden spośród 189 (42,9%) pacjentów uzyskano CR/CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, przy czym w większości przypadków (64 z 81) odpowiedź na leczenie wystąpiła już w 1. cyklu. W grupie osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia uzyskano CR/CRh* u 11 spośród 25 pacjentów (44,0%) (dane dotyczące bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku, patrz punkt 4.8). U czterech pacjentów uzyskano CR w cyklach terapii konsolidacyjnej, w związku z czym odsetek CR wyniósł łącznie 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%). U trzydziestu dwóch spośród 189 (17%) pacjentów wykonano allogeniczny HSCT po uzyskaniu CR/CRh* po leczeniu produktem BLINCYTO (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (badanie MT103-211)

	n (%) n = 189	95% CI
Remisja całkowita (CR) ¹ /Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopojezy (CRh*) ²	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Hipoplastja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych ³	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Remisja częściowa ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby ⁵ (RFS) w przypadku CR/CRh*	5,9 miesiąca	[od 4,8 do 8,3 miesiąca]
Całkowity czas przeżycia	6,1 miesiąca	[od 4,2 do 7,5 miesiąca]

¹ CR zdefiniowano jako obecność $\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$ i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $> 1000/\mu\text{l}$].

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

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

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

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

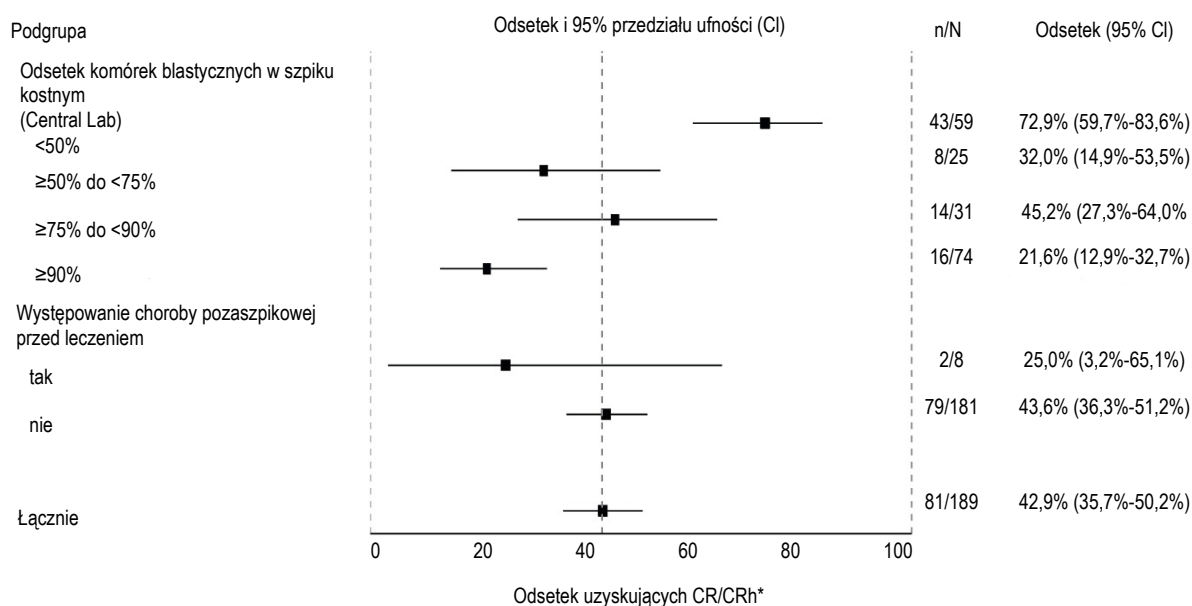
W określonej wcześniej analizie rozpoznawczej stwierdzono również odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) (zdefiniowaną jako MRD na podstawie wyniku oznaczeń metodą PCR $< 1 \times 10^{-4}$) u 60 spośród 73 pacjentów z CR/CRh* (82,2%) zakwalifikowanych do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

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

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

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

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



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

N = całkowita liczba pacjentów w określonej podgrupie.

Istnieje ograniczona ilość danych na temat pacjentów z późnym, pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B, definiowanym jako nawrót po upływie ponad 12 miesięcy od pierwszej remisji lub ponad 12 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych podczas pierwszej remisji. W badaniach klinicznych fazy II 88,9% (8/9) pacjentów z późnym pierwszym nawrotem choroby, jak zdefiniowano w indywidualnych badaniach, uzyskało CR/CRh* w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia; 62,5% (6/9) uzyskało odpowiedź MRD, a u 37,5% (3/9) wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,7 miesiąca (CI 3,1 - niemożliwe do oszacowania).

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

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

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

Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W pierwszym tygodniu pierwszego cyklu dawka początkowa wynosiła 9 µg/dobę, a następnie 28 µg/dobę przez pozostałe 3 tygodnie. W cyklu 2. i w następnych cyklach leczenia dawkę wynoszącą 28 µg/dobę podawano począwszy od dnia 1. każdego cyklu. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych możliwa była modyfikacja dawki. Grupa leczona składała się z 45 pacjentów, którym podano przynajmniej jedną infuzję dożylną produktu BLINCYTO; średnio pacjent otrzymał 2,2 cyklu (patrz Tabela 4 z danymi demograficznymi i charakterystyką wyjściową pacjentów).

Tabela 4. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu fazy II (badanie ALCANTARA)

Parametr	BLINCYTO (n = 45)
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	55 (23, 78)
Średnia, lata (SD)	52,8 (15)
Od ≥ 65 lat do < 75 lat, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 lat, n (%)	2 (4,4)
Mężczyźni, n (%)	24 (53,3)
Rasa, n (%)	
Azjatycka	1 (2,2)
Czarna (Afroamerykanie)	3 (6,7)
Inna	2 (4,4)
Kaukaska	39 (86,7)
Występowanie nawrotów, n (%)	
Uprzednie leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Uprzednie leczenie ratunkowe	31 (61,9)
Uprzednie alloHSCT ^b	20 (44,4)
Odsetek blastów w szpiku ^c , n (%)	
Od ≥ 50% do < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

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

^b AlloHSCT = allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku kostnego

^c Wartości oceniane w laboratorium centralnym

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek remisji całkowitych/remisji całkowitych z częściową regeneracją hematopoezy (CR/CRh*) odnotowanych w ciągu 2 cykli leczenia produktem BLINCYTO. U szesnastu z 45 pacjentów (35,6%) uzyskano CR/CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia. Spośród 16 pacjentów z CR/CRh* uzyskanym w ciągu 2 pierwszych cykli 12 z 14 pacjentów (85,7%) z CR i 2 z 2 pacjentów (100%) z CRh* uzyskało także całkowitą odpowiedź MRD (patrz Tabela 5.)

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

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (badanie ALCANTARA)

	n = 45
Remisja całkowita (CR) ^a /Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy (CRh*) ^b , n (%) [95% CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^c (bez CRh*), n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Szpiczek hipoplastyczny lub aplastyczny bez komórek blastycznych (bez CRi) ^d , n (%) [95% CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Remisja częściowa ^e , n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Całkowita odpowiedź na poziomie MRD ^f , n (%) [95% CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Mediana czasu przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) ^g w przypadku CR/CRh* [95% CI]	6,7 miesiąca [4,4 do NE ^h]
Mediana całkowitego czasu przeżycia [95% CI]	7,1 miesiąca [5,6 do NE ^h]

^a CR zdefiniowano jako obecność $\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$ i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $> 1000/\mu\text{l}$].

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

^c CRi (remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną) zdefiniowano jako obecność $\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak objawów choroby i niepełną odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$ lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $> 1000/\mu\text{l}$].

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

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

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

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

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

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO u dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B oceniono w

prowadzonym metodą otwartej próby, jednoramiennym badaniu wieloośrodkowym fazy II (badanie BLAST). Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat bez uprzedniego HSCT, którym podano co najmniej 3 schematy standardowego leczenia indukcyjnego ostrej białaczki limfoblastycznej i u których wystąpiła remisja całkowita (zdefiniowana jako obecność $< 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1000 /mikrolitr, płytki krwi $\geq 50\ 000$ /mikrolitr i stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl) oraz brak odpowiedzi molekularnej lub nawrót molekularny (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$), patrz Tabela 6. Występowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD) określano w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) o czułości co najmniej 10^{-4} w oparciu o lokalne analizy wykonywane w ośrodku. Poziomy MRD potwierdzało następnie laboratorium centralne za pomocą badań PCR. Ostateczną interpretację wyników MRD wykonywano w oparciu o wytyczne konsorcjum EuroMRD.

Tabela 6. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu MRD (badanie BLAST)

Parametr	BLINCYTO (n = 116)
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	45 (18; 76)
Średnia, lata (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 lat, n (%)	15 (12,9)
Mężczyźni, n (%)	68 (58,6)
Rasa, n (%)	
Azjatycka	1 (0,9)
Inna (mieszana)	1 (0,9)
Kaukaska	102 (87,9)
Nieznana	12 (10,3)
Występowanie nawrotów, n (%)	
Pacjenci w pierwszej remisji całkowitej	75 (64,7)
Pacjenci w drugiej remisji całkowitej	39 (33,6)
Pacjenci w trzeciej remisji całkowitej	2 (1,7)
Początkowy poziom MRD*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ i < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ i $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ i $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Wartość poniżej dolnego progu oznaczenia ilościowego	5 (4,3)
Wartość nieznaną	2 (1,7)

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na poziomie MRD w ciągu jednego cyklu leczenia produktem BLINCYTO. Całkowitą odpowiedź MRD po jednym cyklu leczenia uzyskało osiemdziesięciu ośmiu ze 113 (77,9%) pacjentów poddawanych ocenie; patrz Tabela 7. U dwóch uczestników uzyskano całkowitą odpowiedź na poziomie MRD po 1 dodatkowym cyklu leczenia produktem BLINCYTO. Odsetki odpowiedzi MRD według wieku i poziomu MRD w podgrupach na etapie początkowym były spójne z wynikami populacji ogólnej. Czas przeżycia bez nawrotu choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną

z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia po 18 miesiącach, oceniany w momencie HSCT lub chemioterapii po leczeniu produktem BLINCYTO wynosił 54% (33%, 70%). Czas przeżycia bez nawrotu choroby po 18 miesiącach, nieoceniany w momencie HSCT lub chemioterapii po leczeniu produktem BLINCYTO wynosił 53% (44%, 62%).

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (badanie BLAST)

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Produkt BLINCYTO był podawany w ciągłej infuzji dożylniej. W części badania służącej ustaleniu dawki oceniano dawki do 30 mikrogramów/m² pc./dobę. W części farmakokinetycznej badania i częściach dotyczących skuteczności zalecana dawka wynosiła 5 mikrogramów/m² pc./dobę w dniach od 1. do 7. oraz 15 mikrogramów/m² pc./dobę w dniach od 8. do 28. w cyklu 1. i 15 mikrogramów/m² pc./dobę w dniach od 1. do 28. w kolejnych cyklach. W przypadkach wystąpienia działań niepożądanych możliwe było korygowanie dawki. Pacjenci odpowiadający na leczenie produktem BLINCYTO, u których później stwierdzono nawrót choroby, mieli możliwość ponownego leczenia produktem BLINCYTO.

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

U 20 z 70 pacjentów (28,6%) uzyskano CR/CRh* w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, a u 17 z 20 (85%) już w 1. cyklu. U czterech pacjentów uzyskano status M1 szpiku kostnego, lecz nie spełnili oni kryterium morfologii krwi obwodowej w CR ani CRh*. U 11 z 20 pacjentów (55%), u których uzyskano CR/CRh*, wykonano allogeniczne HSCT. Odnotowano, że CR/CRh* u pacjentów poniżej 2. roku życia wyniosło 40% (4/10), u pacjentów w wieku od 2 do 6 lat – 30,0% (6/20), a u pacjentów od 7. do 17. roku życia – 25% (10/40). U trzech pacjentów poniżej 1. roku życia, opornych na wcześniejsze leczenie i bez wykonanego wcześniej allogenicznego HSCT, zastosowano jeden cykl leczenia produktem BLINCYTO w dawce 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$. U żadnego z tych 3 pacjentów poniżej 1. roku życia nie uzyskano CR/CRh*; u jednego choroba się pogłębiła (OS 2,3 miesiąca), a u

2 pacjentów nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (OS odpowiednio 1,1 miesiąca i 8,7 miesiąca). Działania niepożądane odnotowane u niemowląt były podobne do tych stwierdzanych w całej grupie pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzieży). Wyniki dotyczące skuteczności: patrz Tabela 8.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B (badanie MT103-205)

	n = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95% CI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh [*] , n (%) [95% CI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Pełna odpowiedź na poziomie MRD przy CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) ^e przy CR/CRh [*] [95% CI]	6,8 miesiąca [2,2 do 12,0 miesięcy]
Całkowity czas przeżycia [95% CI]	7,5 miesiąca [4,0 do 11,8 miesięcy]
Śmiertelność w okresie 100 dni po alloHSCT ^f	
n/n (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^a. CR zdefiniowano jako stadium M1 szpiku kostnego (obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym), brak krążących komórek blastycznych lub postaci pozaszpikowej choroby oraz całkowitą odnowę liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 100 000/mikrolitr i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) > 1000/mikrolitr] i brak nawrotu w ciągu 28 dni.

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że u dorosłych pacjentów farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 90 µg/m²/dobę (co odpowiada w przybliżeniu dawce 9-162 µg/dobę). Po podaniu leku w ciągłej infuzji stężenie stanu stacjonarnego w surowicy krwi (C_{ss}) osiągnięte było w ciągu jednego dnia i nie zmieniało się z upływem czasu. Wzrost średnich wartości C_{ss} był mniej więcej proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek. W przypadku stosowania dawek klinicznych wynoszących 9 mikrogramów/dobę i 28 mikrogramów/dobę w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej średnia wartość C_{ss} wynosiła odpowiednio 228 (SD 356) pg/ml i 616 (SD 537) pg/ml. Farmakokinetyka blinatumomabu u pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B była podobna do występującej u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną.

Dystrybucja

Szacunkowa średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) wynosiła 4,35 (SD 2,45) L po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji dożylniej.

Metabolizm

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

Eliminacja

Szacunkowa średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego po podaniu blinatumomabu w ciągłej infuzji u pacjentów otrzymujących lek podczas badań klinicznych wyniosła 3,11 (SD 2,98) l/godz. Średni okres półtrwania produktu wynosił 2,10 (SD 1,41) godziny. W przypadku podawania blinatumomabu w badanych dawkach klinicznych tylko niewielka (pomijalna) ilość leku wydalana była z moczem.

Pole powierzchni ciała, płeć i wiek

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji, aby ocenić wpływ danych demograficznych na farmakokinetykę blinatumomabu. Wyniki analizy wskazują na to, że wiek (od 7 miesiąca do 80 lat) i płeć nie mają wpływu na farmakokinetykę blinatumomabu. Pole powierzchni ciała (od 0,37 do 2,70 m²) wpływa na farmakokinetykę blinatumomabu. Jednak wpływ jest bardzo niewielki u osób dorosłych, a dawkowanie w przeliczeniu na pole powierzchni ciała zaleca się stosować u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

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

W analizach farmakokinetycznych wykazano mniej więcej dwukrotną różnicę średnich wartości klirensu blinatumomabu między pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności a osobami z prawidłową czynnością nerek. Stwierdzono jednak znaczną zmienność międzyosobniczą (CV% do 96,8%), a wartości klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mieściły się zasadniczo w takim samym zakresie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przewiduje się znaczącego klinicznie wpływu czynności nerek na wyniki leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących farmakokinetyki blinatumomabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens blinatumomabu oceniano na podstawie początkowych stężeń AlAT i AspAT. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak związku między stężeniami AlAT lub AspAT a klirensiem blinatumomabu.

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że u dzieci i młodzieży farmakokinetyka blinatumomabu jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 30 mikrogramów/m² pc./dobę. W zalecanych dawkach średnie (SD) stężenie stanu stacjonarnego (C_{ss}) wynosiło 162 (179) i 533 (392) pg/ml po dawkach odpowiednio 5 i 15 mikrogramów/m² pc./dobę. Średnia oszacowana (SD) objętość dystrybucji (V_z), klirens (CL) i biologiczny okres półtrwania (t_{1/2,z}) wynosiły odpowiednio 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/godz./m² pc. i 2,19 (1,53) godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu blinatumomabu na rozród. W przeprowadzonym u myszy badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód, myszy substytut cząsteczki przenikał przez łożysko w ograniczonym zakresie (stosunek stężenia w surowicy płodu do stężenia w surowicy matki wyniósł < 1%) i nie wywierał toksycznego wpływu ani działań teratogennych na

zarodek ani na płód. U ciężarnych samic myszy obserwowano przewidywane zmniejszenie liczby limfocytów B i T, ale nie oceniano wpływu na układ krwiotwórczy u płodów. Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny związanego z leczeniem wpływu na płodność. W badaniach toksyczności prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Roztwór stabilizujący

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

5 lat

Roztwór po rekonstytucji

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

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

Rozcieńczony roztwór (przygotowany w worku infuzyjnym)

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowane worki infuzyjne powinny być użyte natychmiast. Jeśli nie zostaną użyte natychmiast, za czas i warunki ich przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj worki nie powinny być przechowywane dłużej niż przez

24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, jeśli proces rozcieńczania nie odbywał się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Przygotowanie w warunkach aseptycznych

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

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

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

Specjalne instrukcje ułatwiające prawidłowe przygotowanie

- Roztwór stabilizujący znajduje się w opakowaniu produktu BLINCYTO. Służy do stabilizacji zawartości napełnionego worka infuzyjnego przed dodaniem gotowego do podania roztworu BLINCYTO. **Tego roztworu stabilizującego nie wolno używać do rekonstytucji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
- Całkowita objętość roztworu BLINCYTO po rekonstytucji i rozcieńczeniu będzie większa od objętości do podawania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu w przestrzeni martwej zestawu do przetoczeń. Dzięki temu można mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO.
- Przygotowując worek do infuzji, należy usunąć z niego całe powietrze. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia ambulatoryjnej pompy infuzyjnej.
- Aby zmniejszyć ryzyko błędnego obliczenia dawki, należy użyć określonych objętości opisanych poniżej w instrukcji rekonstytucji i rozcieńczania produktu.

Inne instrukcje

- Produkt BLINCYTO nadaje się do użycia z workami infuzyjnymi/kasetami pompy infuzyjnej wykonanymi z polimerów poliolefinowych, chlorku poliwinylu niezawierającego ftalanu di-2-etyloheksylu (PVC bez DEHP) lub z octanu etylowinyłu (EVA).
- Parametry pompy infuzyjnej: pompa infuzyjna użyta do podania roztworu do infuzji BLINCYTO powinna być wyposażona w możliwość zaprogramowania, zablokowania oraz alarm. Nie należy używać pomp elastomerowych.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Poniżej podano specjalne instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczania dla każdej dawki produktu i czasu trwania infuzji. Należy sprawdzić przepisana dawkę produktu BLINCYTO oraz czas trwania infuzji, a następnie wybrać odpowiedni sposób przygotowania produktu do podania z sekcji poniżej. W Tabeli 9 zamieszczono wytyczne dotyczące pacjentów o masie ciała równej lub większej niż 45 kg, natomiast w Tabeli 10 i Tabeli 11 znajdują się wytyczne dotyczące pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg. Należy wykonywać kolejno czynności procesu rekonstrukcji produktu BLINCYTO oraz przygotowania worka do infuzji opisane pod Tabelą 11.

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

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

Tabela 10. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego przy dawkowaniu 5 mikrogramów/m² pc./dobę

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
Roztwór stabilizujący				5,5 ml
Dawka	Czas trwania infuzji	Prędkość infuzji	pc. (m ²)	Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)
5 mikro-gramów/m ² pc./dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	1,50-1,59	0,70 ml (1)
			1,40-1,49	0,66 ml (1)
			1,30-1,39	0,61 ml (1)
			1,20-1,29	0,56 ml (1)
			1,10-1,19	0,52 ml (1)
			1,00-1,09	0,47 ml (1)
			0,90-0,99	0,43 ml (1)
			0,80-0,89	0,38 ml (1)
			0,70-0,79	0,33 ml (1)
			0,60-0,69	0,29 ml (1)
			0,50-0,59	0,24 ml (1)
			0,40-0,49	0,20 ml (1)
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,50-1,59	1,4 ml (1)
			1,40-1,49	1,3 ml (1)
			1,30-1,39	1,2 ml (1)
			1,20-1,29	1,1 ml (1)
			1,10-1,19	1,0 ml (1)
			1,00-1,09	0,94 ml (1)
			0,90-0,99	0,85 ml (1)
			0,80-0,89	0,76 ml (1)
			0,70-0,79	0,67 ml (1)
			0,60-0,69	0,57 ml (1)
			0,50-0,59	0,48 ml (1)
			0,40-0,49	0,39 ml (1)
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	1,50-1,59	2,1 ml (1)
			1,40-1,49	2,0 ml (1)
			1,30-1,39	1,8 ml (1)
			1,20-1,29	1,7 ml (1)
			1,10-1,19	1,6 ml (1)
			1,00-1,09	1,4 ml (1)
			0,90-0,99	1,3 ml (1)
			0,80-0,89	1,1 ml (1)
			0,70-0,79	1,0 ml (1)
			0,60-0,69	0,86 ml (1)
			0,50-0,59	0,72 ml (1)
			0,40-0,49	0,59 ml (1)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	1,50-1,59	2,8 ml (1)
			1,40-1,49	2,6 ml (1)
			1,30-1,39	2,4 ml (1)
			1,20-1,29	2,3 ml (1)
			1,10-1,19	2,1 ml (1)
			1,00-1,09	1,9 ml (1)
			0,90-0,99	1,7 ml (1)
			0,80-0,89	1,5 ml (1)
			0,70-0,79	1,3 ml (1)
			0,60-0,69	1,2 ml (1)
			0,50-0,59	0,97 ml (1)
			0,40-0,49	0,78 ml (1)

Tabela 11. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 45 kg: objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztworu stabilizującego i rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO, które należy dodać do worka infuzyjnego przy dawkowaniu 15 mikrogramów/m² pc./dobę

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) (objętość początkowa)				250 ml (z nadmiarem wynoszącym na ogół 265 do 275 ml)
Roztwór stabilizujący				5,5 ml
Dawka	Czas trwania infuzji	Prędkość infuzji	pc. (m²)	Przygotowany roztwór BLINCYTO (liczba opakowań)
15 mikro-gramów/m² pc./dobę	24 godziny	10 ml/godzinę	1,50-1,59	2,1 ml (1)
			1,40-1,49	2,0 ml (1)
			1,30-1,39	1,8 ml (1)
			1,20-1,29	1,7 ml (1)
			1,10-1,19	1,6 ml (1)
			1,00-1,09	1,4 ml (1)
			0,90-0,99	1,3 ml (1)
			0,80-0,89	1,1 ml (1)
			0,70-0,79	1,00 ml (1)
			0,60-0,69	0,86 ml (1)
			0,50-0,59	0,72 ml (1)
			0,40-0,49	0,59 ml (1)
	48 godzin	5 ml/godzinę	1,50-1,59	4,2 ml (2)
			1,40-1,49	3,9 ml (2)
			1,30-1,39	3,7 ml (2)
			1,20-1,29	3,4 ml (2)
			1,10-1,19	3,1 ml (2)
			1,00-1,09	2,8 ml (1)
			0,90-0,99	2,6 ml (1)
			0,80-0,89	2,3 ml (1)
			0,70-0,79	2,0 ml (1)
			0,60-0,69	1,7 ml (1)
			0,50-0,59	1,4 ml (1)
			0,40-0,49	1,2 ml (1)
	72 godziny	3,3 ml/godzinę	1,50-1,59	6,3 ml (3)
			1,40-1,49	5,9 ml (3)
			1,30-1,39	5,5 ml (2)
			1,20-1,29	5,1 ml (2)
			1,10-1,19	4,7 ml (2)
			1,00-1,09	4,2 ml (2)
			0,90-0,99	3,8 ml (2)
			0,80-0,89	3,4 ml (2)
			0,70-0,79	3,0 ml (2)
			0,60-0,69	2,6 ml (1)
			0,50-0,59	2,2 ml (1)
			0,40-0,49	1,8 ml (1)
	96 godzin	2,5 ml/godzinę	1,50-1,59	8,4 ml (3)
			1,40-1,49	7,9 ml (3)
			1,30-1,39	7,3 ml (3)
			1,20-1,29	6,8 ml (3)
			1,10-1,19	6,2 ml (3)
			1,00-1,09	5,7 ml (3)
			0,90-0,99	5,1 ml (2)
			0,80-0,89	4,6 ml (2)
			0,70-0,79	4,0 ml (2)
			0,60-0,69	3,4 ml (2)
			0,50-0,59	2,9 ml (2)
			0,40-0,49	2,3 ml (1)

pc. = powierzchnia ciała

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

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

Rekonstytucja oraz przygotowanie roztworu produktu BLINCYTO do infuzji przy użyciu gotowego worka infuzyjnego o pojemności 250 ml napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

1. Należy użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml fabrycznie napełnionego roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zazwyczaj zawierającego od 265 do 275 ml roztworu.
2. W celu stabilizacji zawartości worka infuzyjnego, za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny 5,5 ml roztworu stabilizującego do worka infuzyjnego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Fiolkę z pozostałością roztworu stabilizującego należy wyrzucić.
3. Za pomocą strzykawki rozpuścić BLINCYTO proszek do sporządzania koncentratu stanowiący zawartość każdej fiolki w 3 ml wody do wstrzykiwań. Podczas rekonstytucji wodę do wstrzykiwań wstrzykiwać po bocznej ścianie fiolki. Wymieszać zawartość, delikatnie obracając fiolkę, aby nie dopuścić do powstania piany. **Nie potrząsać.**
 - **Nie używać roztworu stabilizującego do rekonstytucji BLINCYTO proszku do sporządzania koncentratu.**
 - Po dodaniu wody do wstrzykiwań do proszku do sporządzania koncentratu otrzymuje się w sumie 3,08 ml roztworu produktu BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 µg/ml.
4. Podczas rekonstytucji i przed podaniem leku w infuzji obejrzeć roztwór i sprawdzić, czy nie zmienił barwy i nie zawiera zanieczyszczeń stałych. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty. **Nie używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera wytrącony osad.**
5. Za pomocą strzykawki przenieść w sposób aseptyczny rozpuszczony roztwór produktu BLINCYTO do worka infuzyjnego (w Tabelach od 9 do 11 wskazano odpowiednie ilości rozpuszczonego roztworu produktu BLINCYTO). Delikatnie wymieszać zawartość worka, nie dopuszczając do powstania piany. Wszelkie pozostałości roztworu BLINCYTO po rekonstytucji należy wyrzucić.
6. W warunkach aseptycznych podłączyć do worka infuzyjnego cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrometra.
7. Usunąć powietrze z worka i przygotować zestaw do przetoczeń, używając **wyłącznie** gotowego do podania roztworu do infuzji dożylnych. **Nie używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do płukania zestawu do przetoczeń.**
8. Jeśli produkt nie zostanie użyty od razu, przechowywać go w temperaturze od 2°C do 8°C.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/15/1047/001

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Marzec 2021

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