ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă.

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conţine blinatumomab 38,5 micrograme.

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

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă.

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

Soluţie (stabilizator): soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie, cu un pH de 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi să nu aibă opţiuni alternative de tratament.

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

BLINCYTO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 lună cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.

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

BLINCYTO este indicat ca monoterapie ca parte a terapiei de consolidare pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, nou diagnosticată.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unor medici cu experienţă în tratamentul patologiei neoplazice hematologice. Pacienţilor cărora li se administrează BLINCYTO trebuie să li se ofere Broşura educativă pentru pacienţi şi persoanele care îi îngrijesc şi Cardul pacientului.

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

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

Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, în faza de consolidare, se recomandă internarea cel puţin pentru primele 3 zile ale primului ciclu şi primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.

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

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

<u>Doze</u>

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

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

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

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

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

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

Recomandări privind premedicaţia şi medicaţia suplimentară

La pacienţii adulţi, este recomandat să se administreze dexametazonă 20 mg pe cale intravenoasă cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO.

La pacienţii copii şi adolescenţi, este recomandat să se administreze dexametazonă 10 mg/m^2 (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de dexametazonă 5 mg/m^2 administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1).

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

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

Tratament preliminar la pacienţii cu încărcătură tumorală mare

Pacienţilor cu blaşti leucemici în proporţie ≥ 50% la nivelul măduvei osoase sau cu un număr de peste 15 000/microlitru în sângele periferic trebuie să li se administreze anterior tratament cu dexametazonă (fără a se depăşi doza de 24 mg/zi).

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

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

Pacienţilor trebuie să li se administreze 1 ciclu de tratament de inducţie urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare cu BLINCYTO. Un singur ciclu de tratament de inducţie sau consolidare cu BLINCYTO constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament (total 42 zile). Majoritatea pacienţilor care răspund la blinatumomab obţin un răspuns după 1 ciclu (vezi pct. 5.1). Prin urmare, beneficiul şi riscurile potenţiale asociate cu continuarea terapiei la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică după 1 ciclu de tratament trebui evaluate de medicul curant. Vezi tabelul 2 pentru doza zilnică recomandată.

Tabel 2. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, MRD pozitivă

Greutate corporală	Ciclu(ri) de tratament	
	Zilele 1-28	**Zilele 29-42**
Mai mare de sau egală cu 45 kg *(doză fixă)*	28 µg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg *(doză bazată pe SC)*	15 µg/m^2/zi *(a nu se depăşi 28 µg/zi)*	Interval de 14 zile fără tratament

Recomandări privind premedicaţia şi medicaţia suplimentară

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

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

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

LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare

BLINCYTO se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă, utilizându-se o pompă de perfuzie. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament. Pacienţii pot urma până la 4 cicluri de tratament de consolidare cu BLINCYTO.

Vezi tabelul 3 pentru doza zilnică recomandată în funcţie de greutatea corporală pentru adulţi. La pacienţii cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg se administrează o doză fixă, iar la pacienţii care au o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafaţa corporală a pacientului (SC).

Tabel 3. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B la adulţi în faza de consolidare

Greutate corporală	Cicluri de consolidare (Ciclurile 1-4)	
	Zilele 1-28	**Zilele 29-42**
Mai mare de sau egală cu 45 kg *(doză fixă)*	28 µg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg *(doză bazată pe SC)*	15 µg/m^2/zi *(a nu se depăşi 28 µg/zi)*	Interval de 14 zile fără tratament

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

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

Tabel 4. Dozele de BLINCYTO recomandate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu chimioterapie postinducţie pentru LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

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

Recomandări privind premedicaţia şi medicaţia suplimentară

La pacienţii adulţi este recomandat să se administreze dexametazonă 20 mg pe cale intravenoasă cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO.

La pacienții copii și adolescenți este recomandat să se administreze dexametazonă 5 mg/m^2 (a nu se depăși 20 mg) înainte de prima doză de BLINCYTO în primul ciclu și la reluarea perfuziei după o întrerupere de 4 sau mai multe ore în primul ciclu.

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

Ajustarea dozelor

Trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu BLINCYTO în funcţie de necesitate în cazul apariţiei următoarelor tipuri de toxicitate severă (gradul 3) sau care pune viaţa în pericol (gradul 4) (vezi punctul 4.4): sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice şi alte toxicităţi relevante din punct de vedere clinic.

Dacă durata întreruperii tratamentului după apariţia unei reacţii adverse nu depăşeşte 7 zile, se va continua acelaşi ciclu de tratament până la un număr total de 28 zile de administrare în perfuzie, inclusiv zilele anterioare şi ulterioare întreruperii din ciclul respectiv. Dacă durata întreruperii din cauza unei reacţii adverse este mai mare de 7 zile, se va iniţia un nou ciclu. Dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 14 zile, tratamentul cu BLINCYTO se va întrerupe permanent, cu excepţia unor recomandări diferite prezentate în tabelul 5 de mai jos.

Tabel 5. Recomandări pentru abordarea terapeutică a toxicității (excluzând ICANS)

Toxicitate	**Grad***	**Recomandare pentru pacienţii care au greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg**	**Recomandare pentru pacienţii care au greutatea corporală mai mică de 45 kg**
Sindrom de eliberare de citokine, sindrom de liză tumorală	Grad 3	Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea efectelor toxice, apoi reîncepeţi administrarea în doză de 9 µg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 28 µg/zi după 7 zile.	Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea efectelor toxice, apoi reîncepeţi administrarea în doză de 5 µg/m^2/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 15 µg/m^2/zi după 7 zile.
	Grad 4	Întrerupeţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO.	Întrerupeţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO.

Toxicitate	Grad*	Recomandare pentru pacienţii care au greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg	Recomandare pentru pacienţii care au greutatea corporală mai mică de 45 kg
Toxicitate neurologică (excluzând ICANS)	Grad 3	Întrerupeţi tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate uşoară) şi timp de cel puţin 3 zile, apoi reîncepeţi tratamentul cu BLINCYTO în doză de 9 µg/zi. Creşteţi doza la 28 µg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, administraţi preliminar dexametazonă 24 mg. Diminuaţi apoi progresiv doza de dexametazonă în decursul a 4 zile. Dacă toxicitatea reapare la doza de 9 µg/zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, întrerupeţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO.	Întrerupeţi tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate uşoară) şi timp de cel puţin 3 zile, apoi reîncepeţi tratamentul cu BLINCYTO în doză de 5 µg/m^2/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 15 µg/m^2/zi după 7 zile. Dacă toxicitatea reapare la doza de 5 µg/m^2/zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, întrerupeţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO.
	Grad 4	Întrerupeţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO.	Întrerupeţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO.
Creşterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă reacţia este relevantă clinic, întrerupeţi tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate uşoară) apoi reîncepeţi tratamentul cu o doză de 9 µg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 28 µg/zi după 7 zile.	Dacă reacţia este relevantă clinic, întrerupeţi tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate uşoară) apoi reîncepeţi tratamentul cu o doză de 5 µg/m^2/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 15 µg/m^2/zi după 7 zile.
	Grad 4	Luaţi în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.	Luaţi în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Întrerupeţi tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate uşoară) apoi reîncepeţi tratamentul cu o doză de 9 µg/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 28 µg/zi după 7 zile.	Întrerupeţi tratamentul cu BLINCYTO până când gradul de toxicitate ajunge la 1 (toxicitate uşoară) apoi reîncepeţi tratamentul cu o doză de 5 µg/m^2/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 15 µg/m^2/zi după 7 zile.
	Grad 4	Luaţi în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.	Luaţi în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu BLINCYTO.

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

Tabel 6. Recomandări pentru abordarea terapeutică a sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Grad[a]	**Simptome prezentate[b]**	**Acțiuni**
Grad 1	Scor ICE 7-9[c] *Scor CAPD 1-8** sau nivel de conștiență diminuat[d]: se trezește spontan.	Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea ICANS. Pentru reinițierea terapiei, se utilizează ca premedicație o doză de până la 20 mg dexametazonă, administrată în decurs de 1-3 ore înainte de a reîncepe tratamentul cu blinatumomab. Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consultul unui neurolog pentru evaluare și abordare terapeutică suplimentare. Luați în considerare administrarea de medicamente anticonvulsive non-sedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. *Acțiune în cazul pacienților ≥ 45 kg:* Luați în considerare tratamentul cu dexametazonă, până la 3 doze de până la 8 mg/doză, administrate în decurs de 24 de ore. *Acțiune în cazul pacienților < 45 kg:* Luați în considerare tratamentul cu dexametazonă, administrată în doză zilnică totală de până la 0,2-0,4 mg/kg/zi (până la maximum 24 mg/zi).

Grad[a]	Simptome prezentate[b]	Acțiuni
Grad 2	Scor ICE 3-6[c] *Scor CAPD 1-8** sau nivel de conștiență diminuat[d]: se trezește la auzul vocii.	Întrerupeți administrarea de BLINCYTO. Administrați dexametazonă: *În cazul pacienților ≥ 45 kg:* Administrați dexametazonă, până la 3 doze/zi a câte 8 mg/doză (24 mg/zi maxim), timp de până la 2 zile sau până la remiterea evenimentului – oricare dintre acestea apare mai devreme. *În cazul pacienților < 45 kg:* Administrați dexametazonă în doză zilnică totală de cel puțin 0,2-0,4 mg/kg/zi (maximum 24 mg pe zi), divizată în 3 prize, timp de până la 2 zile sau până la remiterea evenimentului – oricare dintre acestea apare mai devreme. Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consultul unui neurolog și al altor specialiști pentru evaluare și abordare terapeutică suplimentare. Luați în considerare administrarea de medicamente anticonvulsive non-sedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. *Acțiune în cazul pacienților ≥ 45 kg:* Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea ICANS, apoi reîncepeţi administrarea BLINCYTO în doză de 9 µg/zi. Creşteţi doza la 28 µg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reinițiere, premedicați cu până la 20 mg dexametazonă administrată în decurs de 1-3 ore înainte de a reîncepe să administrați blinatumomab. *Acțiune în cazul pacienților < 45 kg:* Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea ICANS, apoi reîncepeţi administrarea BLINCYTO în doză de 5 µg/m^2/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 15 µg/m^2/zi după 7 zile. Pentru reinițierea terapiei, se utilizează ca premedicație o doză de dexametazonă de 5 mg/m^2 (doză de maximum 20 mg), administrată în decurs de 1-3 ore înainte de a reîncepe tratamentul cu blinatumomab.

Grad[a]	Simptome prezentate[b]	Acțiuni
Grad 3	Scor ICE 0-2[c] *CAPD ≥ 9* sau nivel de conștiență diminuat[d]: • se trezește doar la stimul tactil, sau convulsii[d], indiferent dacă este vorba despre: • orice convulsie cu manifestare clinică, criză focală sau criză generalizată care se remite rapid sau • episoade non-convulsive decelabile pe electroencefalogramă (EEG) care se remit cu intervenție, sau presiune intracraniană crescută: • edem focal/local decelabil la neuroimagistică[d]	Întrerupeți administrarea de BLINCYTO. Administrați dexametazonă: *În cazul pacienților ≥ 45 kg:* Administrați dexametazonă, 3 doze/zi a câte 8 mg/doză (maximum 24 mg/zi) până la remisia evenimentului la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți după cum este indicat clinic. *În cazul pacienților < 45 kg:* Administrați dexametazonă în doză zilnică totală de cel puțin 0,2-0,4 mg/kg/zi (maximum 24 mg pe zi) până la remisia evenimentului la gradul 1 sau mai puțin și apoi reduceți după cum este indicat clinic. Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consultul unui neurolog și al altor specialiști pentru evaluare și abordare terapeutică suplimentare. Luați în considerare administrarea de medicamente anticonvulsive non-sedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Puneți la dispoziție terapie de susținere, care poate include terapie intensivă. *Acțiune în cazul pacienților ≥ 45 kg:* Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea ICANS, apoi reîncepeţi administrarea BLINCYTO în doză de 9 µg/zi. Creşteţi doza la 28 µg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reinițierea terapiei, se utilizează ca premedicație o doză de dexametazonă de până la 20 mg, administrată în decurs de 1-3 ore înainte de a reîncepe tratamentul cu blinatumomab. Dacă toxicitatea reapare la doza de 9 µg/zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, opriţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO. *Acțiune în cazul pacienților < 45 kg:* Întrerupeţi administrarea de BLINCYTO până la remiterea ICANS, apoi reîncepeţi administrarea BLINCYTO în doză de 5 µg/m^2/zi. Dacă toxicitatea nu reapare creşteţi doza la 15 µg/m^2/zi după 7 zile. Pentru reinițierea terapiei, se utilizează ca premedicație o doză de dexametazonă de 5 mg/m^2 (maximum 20 mg/zi) administrată în decurs de 1-3 ore înainte de a reîncepe tratamentul cu blinatumomab. Dacă toxicitatea reapare la doza de 5 µg/m^2/zi sau dacă toxicitatea nu se remite în decurs de 7 zile, opriţi definitiv tratamentul cu BLINCYTO. *Acțiune în cazul tuturor pacienţilor* Opriți definitiv administrarea BLINCYTO dacă apar mai mult decât o singură convulsie.

Grad[a]	Simptome prezentate[b]	Acțiuni
Grad 4	Scor ICE 0[c] *Imposibilitate de a efectua CAPD** sau nivel de conștiență diminuat[d], indiferent dacă: • pacientul este inexcitabil sau are nevoie de stimuli tactili puternici sau repetitivi pentru a se trezi sau • prezintă stupoare sau status comatos sau convulsii[d], indiferent dacă este vorba despre: • convulsie prelungită care pune viața în pericol (> 5 minute) sau • convulsii cu manifestări clinice sau electrice repetitive, fără revenire la starea inițială între ele sau constatări de natură motorie[d]: • slăbiciune motorie focală profundă, de exemplu hemipareză sau parapareză, sau presiune intracraniană crescută/edem cerebral[d], cu semne/simptome precum: • edem cerebral difuz decelabil la neuroimagistică sau • postură decerebrată sau decorticare sau • paralizie a nervului cranian VI sau • edem papilar sau • triadă Cushing	Opriți definitiv administrarea BLINCYTO. Administrați dexametazonă: *În cazul pacienților ≥ 45 kg:* Administrați dexametazonă, 3 doze/zi a câte 8 mg/doză până la remisia evenimentului la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți după cum este indicat clinic. Ca alternativă, luați în considerare administrarea pe cale intravenoasă de metilprednisolon 1 000 mg pe zi timp de 3 zile; reduceți după cum este indicat clinic. *În cazul pacienților < 45 kg:* Administrați dexametazonă în doză zilnică totală de cel puțin 0,2-0,4 mg/kg/zi până la remisia evenimentului la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți după cum este indicat clinic. Ca alternativă, luați în considerare administrarea pe cale intravenoasă de metilprednisolon 30 mg/kg/zi (maximum 1 000 mg/zi) în doze divizate timp de 3 zile; reduceți după cum este indicat clinic. Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consultul unui neurolog și al altor specialiști pentru evaluare și abordare terapeutică suplimentare. Luați în considerare administrarea de medicamente anticonvulsive non-sedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Puneți la dispoziție terapie de susținere, care poate include terapie intensivă.

Utilizați scorul de encefalopatie asociată celulelor efectoare imune (ICE) pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 ani
Utilizați instrumentul de evaluare Cornell a delirului la copii și adolescenți (CAPD, *Cornell Assessment of Paediatric Delirium*) pentru pacienții cu vârsta < 12 ani. Pentru detalii privind evaluarea CAPD, consultați Lee, et al, 2019.

[a] Pe baza clasificării ICANS din 2019 stabilite de Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară (ASTCT, *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*).

[b] Abordarea terapeutică se face în funcție de cel mai sever eveniment neatribuibil niciunei alte cauze.

[c] Dacă pacientul este excitabil și capabil să efectueze evaluarea ICE, evaluați:
Orientarea (orientat în privința anului, lunii, orașului, spitalului = 4 puncte); Indicarea de obiecte (indică 3 obiecte, de exemplu arată către ceas, stilou, nasture = 3 puncte); Răspunsul la comenzi (de exemplu: „arătați-mi 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct); Scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct); și Atenția (numără invers de la 100, din zece în zece = 1 punct). Dacă pacientul este inexcitabil și incapabil de a efectua evaluarea ICE (ICANS de gradul 4) = 0 puncte.

[d] Neatribuibil niciunei alte cauze.

[c] Toate referirile la administrarea de dexametazonă se referă la dexametazonă sau medicamente echivalente.
* Scorurile în intervalul 1-8 pot reprezenta lipsa afectării sau ICANS de grad 1 sau de grad 2 şi trebuie combinate cu evaluarea clinică.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

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

Insuficienţă renală

Conform analizelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţi cu disfuncţie renală uşoară sau moderată ca severitate (vezi punctul 5.2). Siguranţa şi eficacitatea medicamentului BLINCYTO la pacienţi cu insuficienţă renală severă nu au fost studiate.

Insuficienţă hepatică

Conform analizelor farmacocinetice, nu se anticipează niciun efect al funcţiei hepatice evaluate iniţial asupra expunerii sistemice la blinatumomab şi nu este necesară ajustarea dozei iniţiale (vezi punctul 5.2). Siguranţa şi eficacitatea medicamentului BLINCYTO la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu au fost studiate.

Copii şi adolescenţi

Experienţa cu BLINCYTO la copiii cu vârsta < 1 an este limitată. Datele disponibile în prezent privind copiii sunt descrise la pct. 4.8 şi 5.1.

Mod de administrare

BLINCYTO este destinat administrării intravenoase.

Pentru instrucţiuni privind utilizarea şi prepararea medicamentului înainte de administrare vezi punctul 6.6.

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

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

Administraţi soluţia perfuzabilă finală de BLINCYTO preparată conform instrucţiunilor de pe eticheta farmaciei de pe punga preparată la unul dintre următoarele debite constante ale perfuziei:

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

Administraţi soluţia perfuzabilă finală de BLINCYTO preparată folosind un tub de perfuzie intravenoasă care conţine un filtru încorporat steril, apirogen, cu dimensiunea porilor de 0,2 micrometri şi capacitate redusă de legare a proteinelor.

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

Alegerea duratei perfuziei se face de către medicul curant în funcţie de frecvenţa schimbării pungilor cu soluţie perfuzabilă şi de greutatea pacientului. Doza terapeutică de BLINCYTO selectată pentru administrare nu se modifică.

Schimbarea pungii de perfuzie

Punga de perfuzie trebuie schimbată cel puţin la intervale de 96 de ore de către un cadru medical, pentru menţinerea sterilităţii.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la punctul 6.1.
- Alăptarea (vezi punctul 4.6).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Evenimente neurologice, inclusiv ICANS

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

Pacienţii vârstnici pot fi mai susceptibili la apariţia evenimentelor neurologice grave, cum ar fi tulburări cognitive, encefalopatie şi confuzie.

Pacienţii cu antecedente medicale de semne şi simptome neurologice (cum ar fi ameţeli, hipoestezie, hiporeflexie, tremor, disestezie, parestezii şi tulburări de memorie) au demonstrat o rată mai mare de evenimente neurologice (cum ar fi tremor, ameţeli, stare de confuzie, encefalopatie şi ataxie). La aceşti pacienţi, valoarea mediană a timpului până la apariţia primului eveniment neurologic a fost reprezentată de primul ciclu de tratament.

Există o experienţă limitată la pacienţii cu o patologie relevantă clinic la nivelul SNC în antecedente sau curentă (de exemplu epilepsie, convulsii, pareze, afazie, accident vascular cerebral, leziuni cerebrale severe, demenţă, boală Parkinson, boală cerebeloasă, sindrom cerebral organic şi psihoză) deoarece aceștia au fost excluși din studiile clinice. Există o posibilitate cu risc mai mare de apariţie a evenimentelor neurologice la aceasta populaţie. Beneficiile potenţiale ale tratamentului comparativ cu riscul de evenimente neurologice trebuie evaluate cu atenţie și este necesară prudenţă sporită în cazul administrării BLINCYTO la acești pacienţi.

Experienţa clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienţi cu LLA activă la nivelul SNC sau a lichidului cefalorahidian (LCR) este limitată. Cu toate acestea, în studiile clinice pacienţii au fost trataţi cu blinatumomab după îndepărtarea blaştilor din LCR cu terapie administrată direct la nivelul

SNC (precum chimioterapia intrarahidiană). După ce LCR a fost curăţat de blaşti se poate iniţia tratamentul cu BLINCYTO.

Pacienţii cu sindrom Down pot avea un risc mai ridicat de convulsii în timpul tratamentului cu BLINCYTO; luaţi în considerare un tratament profilactic al convulsiilor înainte de a începe administrarea BLINCYTO la aceşti pacienţi.

Se recomandă efectuarea unui control neurologic înainte de începerea tratamentului cu BLINCYTO, iar pacienţii trebuie monitorizaţi clinic pentru prezenţa semnelor şi simptomelor de evenimente neurologice, inclusiv a ICANS (de exemplu prin test de scriere care ar putea face parte dintr-o evaluare neurologică exhaustivă). Managementul acestor semne şi simptome până la remiterea lor poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO și/sau tratament cu corticosteroizi (vezi punctul 4.2). În cazul apariţiei convulsiilor trebuie avut în vedere tratamentul profilactic secundar cu medicamente anticonvulsive corespunzătoare (de exemplu levetiracemul).

Infecţii

La pacienţii trataţi cu blinatumomab au fost observate infecţii grave, inclusiv sepsis, pneumonie, bacteriemie, infecţii oportuniste şi infecţii la locul de inserţie al cateterului, dintre care unele au pus în pericol viaţa sau au produs decesul pacientului. La pacienţii adulţi cu status de performanţă ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 la momentul iniţial s-a înregistrat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave comparativ cu pacienţii care au avut un scor de performanţă ECOG < 2. Experienţa clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienţi cu infecţii active necontrolate este limitată.

Pacienţii trataţi cu BLINCYTO trebuie monitorizaţi clinic pentru semne şi simptome de infecţie şi trataţi în mod corespunzător. Managementul acestor infecţii poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2).

Sindromul de eliberare de citokine şi reacţii produse de perfuzie

La pacienţii trataţi cu BLINCYTO a fost raportată apariţia sindromului de eliberare de citokine (SEC) care poate pune în pericol viaţa sau poate produce decesul pacientului (grad ≥ 4) (vezi punctul 4.8).

Printre reacţiile adverse grave care pot reprezenta semne şi simptome de SEC s-au numărat pirexia, astenia, cefaleea, hipotensiunea arterială, creşterea valorilor bilirubinei totale şi greaţa; în cazuri rare, aceste evenimente au determinat întreruperea tratamentului cu BLINCYTO. Valoarea mediană a timpului până la apariţia unui eveniment din cadrul SEC a fost de 2 zile. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi pentru semne şi simptome ale acestor evenimente.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) şi sindromul extravazării capilare (simptome precum hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme şi hemoconcentraţie) au fost frecvent asociate cu SEC (vezi punctul 4.8). Pacienţii care dezvoltă sindromul extravazării capilare trebuie trataţi imediat corespunzător.

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

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

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

Sindromul de liză tumorală

La pacienţii trataţi cu BLINCYTO a fost observată apariţia sindromului de liză tumorală (SLT), care poate pune în pericol viaţa sau poate determina decesul (grad ≥ 4).

În timpul tratamentului cu BLINCYTO trebuie instituite măsuri profilactice corespunzătoare, incluzând hidratarea agresivă şi terapie antihiperuricemică (de exemplu alopurinol sau rasburicază) pentru prevenirea apariţiei SLT şi tratarea acestui sindrom, în special la pacienţii cu leucocitoză marcată sau cu încărcătură tumorală mare. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne şi simptome de SLT, inclusiv prin evaluarea funcţiei renale şi a echilibrului hidrolitic în primele 48 de ore de la efectuarea primei perfuzii. În studii clinice pacienţii cu insuficienţă renală moderată au prezentat o incidenţă crescută a SLT comparativ cu pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau cu funcţie renală normală. Managementul acestor reacţii poate impune întreruperea temporară sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.2).

Neutropenie şi neutropenie febrilă

La pacienţii trataţi cu BLINCYTO a fost raportată apariţia neutropeniei şi a neutropeniei febrile, inclusiv cazuri care au pus viaţa în pericol. Parametrii analizelor de laborator (inclusiv numărul de celule sanguine albe şi numărul absolut de neutrofile, dar fără a se limita la acestea) trebuie monitorizaţi în mod curent pe durata perfuziei cu BLINCYTO, în special în primele 9 zile ale primului ciclu şi trebuie controlaţi corespunzător prin tratament.

Creşterea valorilor enzimelor hepatice

Tratamentul cu BLINCYTO a fost asociat cu creşteri temporare ale valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice. Majoritatea acestor creşteri a fost observată în prima săptămână de la iniţierea BLINCYTO şi nu a necesitat întreruperea sau sistarea tratamentului cu BLINCYTO (vezi punctul 4.8).

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

Pancreatită

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

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

Leucoencefalopatie, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă

La pacienţii trataţi cu BLINCYTO au fost observate modificări ale imaginilor de rezonanţă magnetică nucleară (RMN) de la nivel cranian sugestive pentru leucoencefalopatie, în special la pacienţii trataţi anterior cu radioterapie craniană şi chimioterapie antileucemică (incluzând doze sistemice mari de metotrexat sau citarabină cu administrare intratecală). Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestor modificări imagistice.

Dat fiind posibilitatea de a dezvolta leucoencefaloptie multifocală progresivă (LMP), pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome ale acestui sindrom. În caz de apariţie a unor reacţii suspecte, se recomandă consultarea unui neurolog, efectuarea unui examen RMN şi examinarea lichidului cefalorahidian (LCR), vezi punctul 4.8.

Recidivă CD19 negativă

La pacienţii recidivaţi trataţi cu BLINCYTO a fost raportată LLA cu precursor de celulă B, CD19 negativă. Trebuie acordată o atenţie deosebită evaluării exprimării CD19 la momentul analizei măduvei osoase.

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

Schimbarea originii de la LLA la LMA a fost raportată rar la pacienţii recidivaţi trataţi cu BLINCYTO, inclusiv la cei fără anomalii imunofenotipice şi/sau citogenetice la diagnosticul iniţial. Toţi pacienţii recidivaţi trebuie monitorizaţi pentru prezenţa LMA.

Imunizări

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

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

Contracepţie

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

Erori de medicaţie

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

Excipienţi cu efect cunoscut:

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Iniţierea terapiei cu BLINCYTO determină, în timpul primelor zile de tratament, eliberarea temporară de citokine care ar putea suprima activitatea enzimelor CYP450. Pacienţii trataţi cu medicamente care sunt substrat pentru izoenzimele CYP450 sau pentru transportori, cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina) trebuie monitorizaţi pentru reacţii adverse (de exemplu la warfarină) sau pentru

concentraţii plasmatice de medicament pe parcursul acestei perioade. Doza medicamentelor administrate concomitent trebuie ajustată în funcţie de necesitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/măsuri contraceptive

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

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea blinatumomabului asupra funcţiei de reproducere. Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale efectuat la şoareci, în care s-a utilizat o moleculă surogat de provenienţă murină care a traversat bariera placentară, nu a fost identificată prezenţa embriotoxicităţii sau a efectelor teratogene (vezi punctul 5.3). Efectul aşteptat de scădere a numărului de celule B şi T a fost observat la femelele de şoarece gestante, dar efectele hematologice nu au fost evaluate la nivelul fetuşilor.

Nu există date privind utilizarea blinatumomabului la femeile gravide.

Blinatumomab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potenţiale depăşesc riscurile potenţiale pentru făt.

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă blinatumomab sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Pe baza proprietăţilor sale farmacologice nu se poate exclude un risc pentru sugari. Prin urmare, ca măsură de precauţie, alăptarea este contraindicată pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 48 de ore după tratamentul cu blinatumomab.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectele blinatumomab asupra fertilităţii. Studiile de toxicitate cu durata de 13 săptămâni în care s-a utilizat molecula surogat de provenienţă murină nu au evidenţiat efecte asupra organelor de reproducere a şoarecilor masculi sau femele (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Blinatumomab are influenţă majoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, risc de convulsii şi tulburări ale stării de conştienţă (vezi punctul 4.4). Din cauza potenţialului de apariţie a unor evenimente neurologice, pacienţii trataţi cu blinatumomab trebuie să evite să conducă vehicule, să se angajeze în ocupaţii sau activităţi periculoase precum conducerea sau manevrarea unor utilaje grele sau potenţial periculoase pe durata administrării blinatumomab. Pacienţii trebuie informaţi despre faptul că pot avea reacţii neurologice.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate şi sisteme şi de frecvenţă. Categoriile de frecvenţă au fost stabilite pe baza ratei brute de incidenţă raportată pentru fiecare reacţie adversă în studiile clinice la pacienți cu LLA cu precursor de celulă B (N = 1 045). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Clasa de organe şi sisteme MedDRA	**Foarte frecvente (≥1/10)**	**Frecvente (≥1/100 şi <1/10)**	**Mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100)**
Infecţii şi infestări	Infecţii bacteriene [a, b] Infecţii virale [a, b] Infecţii – patogen nespecificat[a, b]	Sepsis Pneumonie Infecţii fungice[a, b]	
Tulburări hematologice şi limfatice	Neutropenie febrilă Anemie[1] Neutropenie[2] Trombocitopenie[3] Leucopenie[4]	Leucocitoză[5] Limfopenie[6]	Limfadenopatie Histiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindromul de eliberare de citokine[a]	Reacţie de hipersensibilitate	Cascada citokinică
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Sindrom de liză tumorală	
Tulburări psihice[a]	Insomnie[18]	Stare de confuzie[18] Dezorientare[18]	

Clasa de organe şi sisteme MedDRA	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 şi <1/10)	Mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100)
Tulburări ale sistemului nervos[a]	Cefalee[18] Tremor[18]	Encefalopatie[18] Afazie[18] Parestezie[18] Convulsii[18] Tulburări cognitive[18] Tulburări de memorie Ameţeală[18] Somnolenţă[18] Hipoestezie[18] Afectarea nervilor cranieni[b] Ataxie[18] Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS)	Tulburare de vorbire[18]
Tulburări cardiace	Tahicardie[7]		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială[8] Hipertensiune arterială[9]	Congestia feţei	Sindromul extravazării capilare
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Tuse	Dipnee Tuse productivă Insuficienţă respiratorie Wheezing	Dispnee de efort Insuficienţă respiratorie acută
Tulburări gastro-intestinale	Greaţă Diaree Vărsături Constipaţie Dureri abdominale		Pancreatită[a]
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie[a, 10]	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţie cutanată tranzitorie[11]		
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Dureri lombare Dureri la nivelul extremităţilor	Dureri osoase	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Pirexie[12] Frisoane Edeme[13]	Durere toracică[14] Durere	
Investigaţii diagnostice	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice[a, 15] Valori serice scăzute ale imunoglobulinelor[16]	Creştere în greutate Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline	
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Reacţii legate de perfuzie[17]		

[a] Informaţii suplimentare sunt furnizate în capitolul "Descrierea reacţiilor adverse selectate".
[b] Termeni stabiliţi de grupul la nivel înalt MedDRA (MedDRA versiunea 23.0).

Termenii referitori la evenimente, care reprezintă acelaşi concept medical sau patologie, au fost grupaţi şi raportaţi ca reacţie adversă unică în tabelul de mai sus. Termenii reuniţi prin reacţia adversă relevantă sunt indicaţi mai jos:
[1.] Anemia include anemie şi valoare redusă a hemoglobinei.
[2.] Neutropenia include neutropenie şi scăderea numărului de neutrofile.
[3] Trombocitopenia include scăderea numărului de plachete şi trombocitopenie.
[4] Leucopenia include leucopenie şi scăderea numărului de celule albe sanguine.
[5] Leucocitoza include leucocitoză şi creşterea numărului de celule albe sanguine.
[6] Limfopenia include scăderea numărului de limfocite şi limfopenie.
[7] Tahicardia include tahicardie sinusală, tahicardie supraventriculară, tahicardie, tahicardie atrială şi tahicardie ventriculară.
[8] Hipotensiunea arterială include scăderea tensiunii arteriale şi hipotensiunea arterială.
[9] Hipertensiunea arterială include creşterea tensiunii arteriale şi hipertensiunea arterială.
[10] Hiperbilirubinemia include creştere a valorii serice a bilirubinei şi hiperbilirubinemie.
[11] Erupţia cutanată tranzitorie include eritem, erupţie cutanată, erupţie cutanată eritematoasă, erupţie cutanată generalizată, erupţie cutanată maculară, erupţie cutanată maculopapulară, erupţie cutanată pruriginoasă, erupţie cutanată la locul cateterului, erupţie cutanată pustulară, erupţie cutanată genitală, erupţie cutanată papulară şi erupţie cutanată veziculară.
[12] Pirexia include creştere a temperaturii corporale şi febră cu valori mari.
[13] Edemele includ edem al măduvei osoase, edem periorbital, edem palpebral, edem ocular, edem la nivelul buzelor, edem facial, edem localizat, edem generalizat, edem, edem periferic, edem la locul perfuziei, rinichi edematos, edem scrotal, edem genital, edem pulmonar, edem laringian, angioedem, edem circumoral şi limfedem.
[14] Durerea toracică include disconfort toracic, durere toracică, durere toracică musculoscheletică şi durere toracică de etiologie non-cardiacă.
[15.] Sintagma „valori serice crescute ale enzimelor hepatice” include creşterea valorilor alaninaminotransfrazei, creşterea valorilor aspartataminotransferazei, creşterea valorilor gamaglutamiltransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale testelor funcţiei hepatice şi valori serice crescute ale transaminazelor.
[16] Sintagma „valorile serice scăzute ale imunoglobulinelor” include scăderea valorilor imunoglobulinei G, scăderea valorilor imunoglobulinei A, scăderea valorilor imunoglobulinei M, scăderea valorilor globulinelor, hipogamaglobulinemie, hipoglobulinemie şi scăderea valorilor imunoglobulinelor.
[17] Reacţii legate de perfuzie este un termen complex care include termenul reacţie legată de perfuzie, precum şi următoarele evenimente care survin în primele 48 de ore de la administrarea perfuziei şi evenimentele care au persistat ≤ 2 zile: pirexie, sindromul de eliberare de citokine, hipotensiune arterială, mialgie, insuficienţă renală acută, hipertensiune arterială, erupţie cutanată tranzitorie, tahipnee, umflarea feţei, edeme faciale şi erupţie cutanată eritematoasă.
[18] Evenimentele pot reprezenta ICANS.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Evenimente neurologice, inclusiv ICANS

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

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

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

Au fost raportate evenimente neurologice la 61,2% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 şi, respectiv, de grad ≥ 4 la 28,6% şi 2,0% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

În studiile clinice și din experiența ulterioară introducerii pe piață au fost raportate ICANS, inclusiv ICANS de gradul 3 și de grad mai mare. Cele mai frecvente manifestări clinice ale ICANS au fost status confuzional, afazie, dezorientare, afectare a conștienței, disartrie, encefalopatie, convulsii, modificare a statusului mental, somnolență și disgrafie.

Durata observată până la apariția ICANS a variat de la 0 la 299 de zile, majoritatea ICANS apărând în primele trei săptămâni.

Pentru informaţii privind managementul clinic al reacţiilor neurologice și al ICANS, vezi punctul 4.2.

Infecţii

La pacienţii trataţi cu BLINCYTO au fost raportate infecţii fungice, bacteriene şi virale letale (de grad ≥ 4) sau care au pus în pericol viaţa pacientului. În plus, în studiul clinic de fază II au fost observate reactivări ale infecţiilor virale (de exemplu, polyomavirusul (BK)) la adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ. La pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ, cu status de performanţă ECOG 2 la momentul iniţial s-a înregistrat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave comparativ cu pacienţii al căror status de performanţă ECOG a fost < 2.

Au fost raportate infecţii la 34,7% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 şi, respectiv, de grad ≥ 4 la 28,6% şi 10,2% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

Pentru informaţii privind managementul clinic al infecţiilor, vezi punctul 4.4.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) şi în studiul clinic de fază II cu un singur braţ (N = 189) la pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată şi cu cromozom Philadelphia negativ trataţi cu BLINCYTO, 14,7% dintre pacienţi au prezentat SEC. La o proporţie de 2,4% dintre pacienţi au fost raportate reacţii adverse grave asociate SEC cu o durată mediană până la debut de 2 zile.

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

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

Sindromul eliberării de citokine a fost raportat la 15,6% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu

chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 şi, respectiv, de grad ≥ 4 la 4,1% şi 0,7% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

În cadrul studiului clinic de fază II, efectuat la pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată şi cu cromozom Philadelphia negativ, a fost înregistrat sindromul extravazării capilare la 1 pacient, iar în cadrul studiului clinic de fază II efectuat la pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă, la 1 pacient. În cadrul studiului clinic de fază II, efectuat la pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată şi cu cromozom Philadelphia pozitiv, nu a fost înregistrat sindromul extravazării capilare. Sindromul extravazării capilare a fost raportat la 1 pacient (0,7%) cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147); evenimentul a fost de grad 3.

Pentru informaţii privind managementul clinic SEC, vezi punctul 4.4.

Creşterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiului clinic de fază III randomizat (N = 267) şi în studiul clinic de fază II cu un singur braţ (N = 189), efectuat la pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată şi cu cromozom Philadelphia negativ trataţi cu BLINCYTO, la 22,4% dintre pacienţi au fost raportate creşteri ale valorilor enzimelor hepatice şi semne/simptome asociate. O proporţie de 1,5% şi, respectiv, 13,6% dintre subiecţi au prezentat reacţii adverse grave şi de grad ≥ 3 (precum creşterea valorilor plasmatice ale ALT, AST şi ale bilirubinei). Valoarea mediană a timpului până la apariţia primului eveniment advers a fost de 4 zile de la iniţierea tratamentului cu BLINCYTO.

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

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

Au fost raportate evenimente de creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 15,6% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, CD19 pozitivă, în faza de consolidare, în care BLINCYTO a fost administrat alternativ cu chimioterapia (N = 147). Au fost raportate evenimente de grad ≥ 3 şi, respectiv, de grad ≥ 4 la 8,8% şi 2,7% dintre pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu CD19 pozitivă, în faza de consolidare.

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

Pentru informaţii privind managementul clinic al creşterilor enzimelor hepatice, vezi punctul 4.4.

Pancreatită

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

Leucoencefalopatie, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie. Subiecţii cu rezultate RMN/CT sugestive pentru leucoencefalopatie au prezentat reacţii adverse grave precum stare confuzională, tremor, tulburări

cognitive, encefalopatie şi convulsii. Deşi există posibilitatea de apariţie a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), nu au fost raportate cazuri confirmate de LMP în studii clinice.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea BLINCYTO au fost evaluate la pacienţi copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară, cu cromozom Philadelphia negativ, în două studii deschise: un studiu de fază I/II cu un singur braţ de tratament (MT103-205) şi un studiu de fază III, randomizat, controlat (20120215).

Studiul MT103-205 a fost un studiu de creştere progresivă/evaluare a dozelor la pacienţi copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată în cadrul unui studiu clinic de fază I/II de creştere progresivă/evaluare a dozelor cu un singur braţ de tratament (MT103-205), în care 70 de pacienţi, cu vârste cuprinse între 7 luni şi 17 ani, au fost trataţi conform schemei de dozaj recomandate.

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

Reacţiile adverse la pacienţii copii şi adolescenţi trataţi cu BLINCYTO au fost de tip asemănător celor întâlnite la pacienţii adulţi. Reacţiile adverse care au fost observate mai frecvent (≥ 10% diferenţă) la copii şi adolescenţi în comparaţie cu adulţii au fost anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reacţiile asociate perfuziei, creşterea în greutate şi hipertensiunea.

Tipul şi frecvenţa reacţiilor adverse au fost similare la nivelul diferitelor sub-grupe de copii şi adolescenţi (sex, vârstă şi regiune geografică).

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

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

Alte categorii speciale de pacienţi

Experienţa clinică privind utilizarea BLINCYTO la pacienţi cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată. În general, profilul de siguranţă a fost similar la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani) şi la cei cu vârsta sub 65 de ani trataţi cu BLINCYTO. Cu toate acestea, este posibil ca pacienţii vârstnici să fie mai predispuşi la evenimente neurologice grave precum tulburări cognitive, encefalopatie şi stări de confuzie.

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

Siguranţa BLINCYTO nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală severă.

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienţi adulţi cu LLA trataţi cu BLINCYTO, mai puţin de 2% au avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpi anti-blinatumomab. Majoritatea pacienţilor care au dezvoltat anticorpi anti-blinatumomab au prezentat activitate neutralizantă *in vitro*. Nu au fost detectaţi anticorpi anti-blinatumomab în studiile clinice la pacienţii copii şi adolescenţi cu LLA recidivată sau refractară tratată cu blinatumomab.

Formarea de anticorpi anti-blinatumomab poate afecta farmacocinetica BLINCYTO.

În general, dovezile clinice în ansamblu susţin constatarea conform căreia anticorpii anti-blinatumomab nu prezintă niciun impact clinic asupra siguranţei sau eficacităţii BLINCYTO.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antineoplazici, alţi anticorpi monoclonali şi agenţi conjugaţi anticorp-medicament, codul ATC: L01FX07.

Mecanism de acţiune

Blinatumomab este o moleculă bispecifică de mobilizare a limfocitelor T care se leagă specific la markerul CD19 exprimat pe suprafaţa celulelor de tip B şi a markerului CD3 exprimat pe suprafaţa limfocitelor T. Acesta activează limfocitele T endogene prin conectarea CD3 din cadrul complexului TCR (*T-cell receptor*, receptorul pentru antigen al limfocitului T)-CD3 cu markerul de diferenţiere CD 19 de la suprafaţa limfocitelor B maligne şi benigne. Activitatea antitumorală a imunoterapiei cu blinatumomab nu depinde de un complex TCR specific exprimat la suprafaţa limfocitelor T sau de peptidele-antigen prezentate de celulele canceroase, ci este de natură policlonală şi independentă faţă de moleculele HLA (antigenele leucocitare) de pe suprafaţa celulelor ţintă. Blinatumomab mediază formarea sinapsei citolitice dintre limfocitul T şi celula tumorală, eliberând enzime proteolitice pentru a distruge atât celulele ţintă proliferative cât şi pe cele pasive. Activitatea blinatumomab se asociază cu suprareglarea tranzitorie a moleculelor de adeziune celulară, producţia de proteine citolitice, eliberarea de citokine inflamatorii şi proliferarea limfocitelor T, având drept rezultat eliminarea celulelor CD19 pozitive.

Efecte farmacodinamice

La pacienţii studiaţi au fost observate răspunsuri imuno-farmacodinamice corelate. Răspunsul farmacodinamic pe durata tratamentului intravenos timp de 4 săptămâni a constat din activarea limfocitelor T şi redistribuirea iniţială, depleţia rapidă a limfocitelor B din sângele periferic şi creşterea temporară a producţiei de citokine.

Redistribuţia limfocitelor T din sângele periferic (şi anume adeziunea limfocitelor T la endoteliul vascular şi/sau transmigraţia acestora în ţesuturi) s-a produs după iniţierea perfuziei cu blinatumomab sau după creşterea dozei. La majoritatea pacienţilor, numărul limfocitelor T a scăzut iniţial într-un interval de 1-2 zile, pentru a reveni ulterior la valorile iniţiale în decurs de 7 până la 14 zile. La un număr scăzut de pacienţi s-a observat o creştere a numărului de limfocite T peste valorile iniţiale (expansiunea limfocitelor T).

La majoritatea pacienţilor, numărul limfocitelor B din sângele periferic a scăzut rapid până la un nivel nedetectabil în timpul tratamentului, la administrarea de doze ≥ 5 μg/m^2 şi zi sau ≥ 9 μg/zi. În timpul perioadei de 2 săptămâni dintre cicluri fără tratament nu a s-a constatat refacerea numărului de celule B din sângele periferic. Depleţia incompletă a limfocitelor B s-a produs la doze de 0,5 μg/m^2 şi zi şi de 1,5 μg/m^2 şi zi, iar la câţiva pacienţi nerespondenţi, la doze mai mari.

Limfocitele periferice nu au fost măsurate la subiecţii copii şi adolescenţi.

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

Eficacitate şi siguranţă clinică

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

În total, 456 de pacienţicu vârste ≥ 18 ani diagnosticaţi cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată au fost expuşi la BLINCYTO în studiile clinice de fază II şi III descrise mai jos.

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

Pacienţii au fost randomizaţi în proporţie de 2:1 pentru a li se administra BLINCYTO sau 1 din 4 scheme prespecificate de chimioterapie de fond (SOC), selectate de investigator. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de vârstă (< 35 de ani, comparativ cu ≥ 35 de ani), terapia de salvare anterioară (da, versus nu) şi TCSH alogen anterior (da, versus nu), conform evaluării la momentul acordării consimţământului. Caracteristicile demografice şi iniţiale au fost echilibrate între cele două braţe de tratament (vezi tabelul 7).

Tabel 7. Caracteristici demografice şi iniţiale în studiul de fază III (TOWER)

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

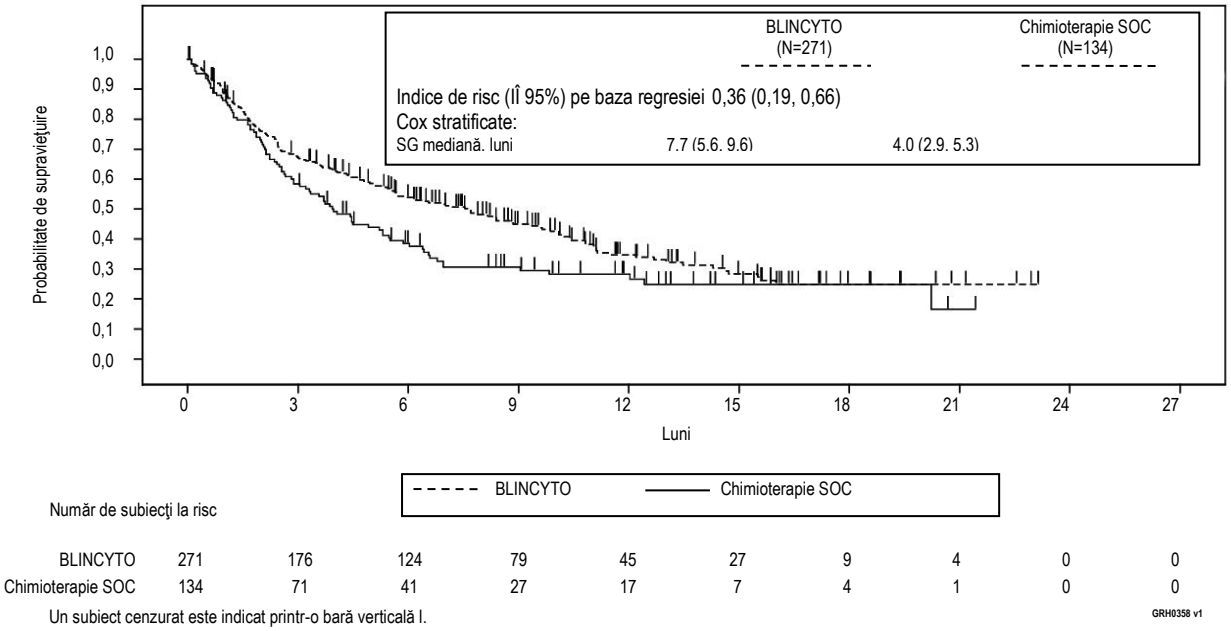
TCSH alogen = transplant alogen de celule stem hematopoietice
SOC = standard de îngrijire (*standard of care*)

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

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

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

Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală



Tabel 8. Rezultate privind eficacitatea la pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	**Chimioterapie SOC (N = 134)**
Remisiune completă (RC)		
RC[a]/RCh*[b]/RCi[c], n (%) [IÎ 95%]	119 (43,9) (37,9, 50,0)	33 (24,6) (17,6, 32,8)
Diferenţă între tratamente [IÎ 95%]	19,3 (9,9, 28,7)	
Valoare p	< 0,001	
RC, n (%) [IÎ 95%]	91 (33,6) (28,0, 39,5)	21 (15,7) (10,0, 23,0)
Diferenţă între tratamente [IÎ 95%]	17,9 (9,6, 26,2)	
Valoare p	< 0,001	
Supravieţuire fără evenimente[d]		
Estimare la 6 luni % [IÎ 95%]	30,7 (25,0, 36,5)	12,5 (7,2, 19,2)
Estimare la 18 luni % [IÎ 95%]	9,5 (5,1, 15,6)	7,9 (3,7, 14,2)
HR [IÎ 95%]	0,55 (0,43, 0,71)	
Durata răspunsului hematologic Timpul median până la apariţia evenimentului [IÎ 95%]		
RC	8,3 (5,7, 10,7)	7,8 (2,2, 19,0)
RC/RCh*/RCi	7,3 (5,8, 9,9)	4,6 (1,8, 19,0)
Răspuns MRD[e] pentru RC/RCh*/RCi		
Pacienţi cu MRD evaluabili (%) [IÎ 95%][f]	74/97 (76,3) (66,6, 84,3)	16/33 (48,5) (30,8, 66,5)
Durata răspunsului MRD – Timpul median până la apariţia evenimentului [IÎ 95%]	4,5 luni (3,6, 9,0)	3,8 luni (1,9, 19,0)
TCSH alogen după evaluarea iniţială – n (%)		
Toţi subiecţii	65 (24)	32 (23,9)
Subiecţi cu răspuns hematologic (RC/RCh*/RCi)	50 (42,0)	18 (54,5)

	BLINCYTO (N = 271)	Chimioterapie SOC (N = 134)
Timpul până la TCSH alogen la toţi pacienţii cu transpalnt Timpul median până la apariţia evenimentului (Intervalul intercuartilic)	3,7 luni (3,0, 5,3) (N = 65)	3,1 luni (2,6, 4,3) (N = 32)
Timpul până la TCSH alogen la respondenţii RC/RCh*/RCi Timpul median până la apariţia evenimentului [IÎ 95%] (estimare KM)	11,3 luni (5,2, NE) (N = 119)	3,6 luni (2,3, 7,2) (N = 33)
Mortalitatea la 100 zile după TCSH alogen		
n/N (%), [IÎ 95%]	4/38, 12,4% (4,8, 29,9)	0/12, 0,0% (0,0, NE)

[a] RC a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru şi număr absolut de neutrofile [NAN] > 1 000/microlitru).
[b] RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială) a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 50 000/microlitru şi NAN > 500/microlitru).
[c] RCi (remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă) a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere incompletă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru sau NAN > 1 000/microlitru).
[d] Durata SFE a fost calculată de la momentul randomizării până la data evaluării bolii indicând o recidivă după obţinerea unui RC/RCh*/RCi sau până la data decesului, oricare dintre aceste momente survine primul. Subiecţii care nu reuşesc să obţină un RC/RCh*/RCi în decurs de 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului sunt consideraţi cu eşec la tratament şi li se atribuie o durată a SFE de 1 zi.
[e] Răspunsul MRD (*minimum residual disease*, boală minima reziduală) a fost definit ca MRD detectabilă prin tehnica PCR sau citrometrie în flux $< 1 \times 10^{-4}$.
[f] Pacienţii care au obţinut RC/RCh*/RCi şi au avut o evaluare postiniţială a MRD cuantificabile.

Calitatea vieţii corelate stării de sănătate

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

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

Premedicaţia, doza de BLINCYTO în fiecare ciclu de tratament și calea de administrare au fost identice cu cele din cadrul studiului clinic de fază III. Pacienților li s-a administrat premedicație cu o profilaxie obligatorie pentru lichidul cefalorahidian, constând într-o schemă terapeutică cu administrare intratecală conform ghidurilor instituționale sau naționale, în decurs de o săptămână înainte de începerea tratamentului cu BLINCYTO. BLINCYTO s-a administrat sub formă de perfuzie

intravenoasă continuă. În primul ciclu, doza inițială a fost de 9 µg/zi pentru săptămâna 1, apoi 28 µg/zi pentru celelalte 3 săptămâni. Doza țintă de 28 µg/zi a fost administrată în ciclul 2 și ciclurile ulterioare începând din ziua 1 a fiecărui ciclu. Ajustarea dozei a fost posibilă în cazul apariției reacţiilor adverse. Populaţia tratată a inclus 189 de pacienţi la care s-a administrat cel puţin 1 perfuzie cu BLINCYTO; numărul Mediu de cicluri pe pacient a fost de 1,6. Pacienţilor care au răspuns la tratamentul cu BLINCYTO, însă au recidivat ulterior li s-a oferit opţiunea de a primi din nou tratament cu BLINCYTO. Vârsta mediană a pacienţilor trataţi a fost de 39 de ani (interval 18-79 de ani, inclusiv 25 de pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani sau peste); la 64 din cei 189 de pacienţi (33,9%) li se administrase TCSH anterior tratamentului cu BLINCYTO şi la 32 din 189 (16,9%) li se administrase mai mult de 2 tratamente de salvare anterioare.

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

Tabel 9. Rezultatele privind eficacitatea la pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu LLA cu precursor de celulă B, refractară la tratament sau recidivată şi cromozom Philadelphia negativ (MT103-211)

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

[1] RC a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru şi număr absolut de neutrofile [NAN] > 1 000/microlitru).
[2] RCh* a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 50 000/microlitru şi NAN > 500/microlitru).
[3] Măduva osoasă aplazică sau hipoplazică fără blaşti a fost definită ca măduvă osoasă cu un conţinut de blaşti ≤ 5%, absenţa semnelor de boală, refacere insuficientă a numărului de celule din sângele periferic: trombocite ≤ 50 000/microlitru şi/sau NAN ≤ 500/microlitru.
[4] Remisiunea parţială a fost definită ca proporţie de 6% până la 25% a blaştilor la nivelul măduvei osoase, cu o scădere de cel puţin 50% faţă de iniţial.
[5] Recidiva a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaşti la nivelul măduvei osoase mai mare de 5% după RC) sau ca recidivă extramedulară.

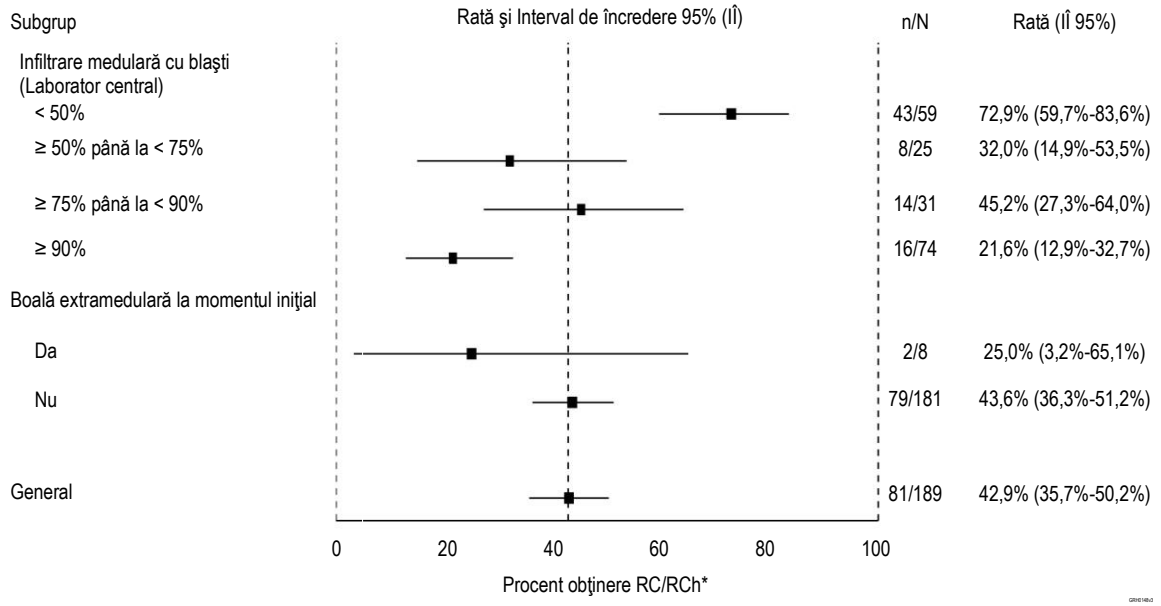
Într-o analiză exploratorie predefinită în protocol, 60 dintre cei 73 de pacienţi evaluabili cu boală reziduală minimă (*minimal residual disease*, MRD) şi RC/RCh* (82,2%) au avut şi răspuns MRD (definit ca MRD detectabilă prin tehnica de amplificare PCR < 1×10^{-4}).

Pacienţii la care s-a efectuat TCSH alogenic anterior au avut rate de răspuns similare cu cele ale pacienţilor fără TCSH anterior, subiecţii vârstnici au avut rate de răspuns similare cu cei mai tineri şi nu s-a observat o diferenţă substanţială a ratelor de remisiune în funcţie de numărul liniilor de tratament de salvare anterior.

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

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

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



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

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

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

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată şi cu cromozom Philadelphia pozitiv la pacienţi adulţi

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

BLINCYTO a fost administrat în perfuzie intravenoasă continuă. În cadrul primului ciclu de tratament, doza iniţială a fost de 9 µg/zi timp de 1 săptămână, apoi de 28 µg/zi pe perioada rămasă de 3 săptămâni. Doza de 28 µg/zi a fost administrată în ciclul 2 și ciclurile ulterioare începând din ziua 1 a fiecărui ciclu. În cazul apariţiei reacţiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. Populaţia tratată a inclus 45 de pacienţi la care s-a administrat cel puţin o perfuzie cu BLINCYTO; numărul mediu de cicluri de tratament a fost de 2,2 (vezi tabelul 10 pentru caracteristicile demografice şi iniţiale ale pacientului).

Tabel 10. Caracteristici demografice şi iniţiale în studiul de fază II (ALCANTARA)

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

[a] Număr de pacienţi cu eşec la tratamentul cu ponatinib = 23 (51,1%)
[b] TCSH alogen = transplant alogen de celule stem hematopoietice
[c] evaluaţi la nivel central

Criteriul final principal de evaluare a fost rata RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament cu BLINCYTO. Şaisprezece din 45 de pacienţi (35,6%) au obţinut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament. Din cei 16 pacienţi cu RC/RCh* în primele 2 cicluri, 12 din 14 pacienţi (85,7%) cu RC şi 2 din 2 pacienţi (100%) cu RCh* au obţinut, de asemenea, un răspuns MRD complet (vezi tabelul 11).

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

Tabel 11. Rezultate privind eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 18 ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară la tratament sau recidivată şi cromozom Philadelphia pozitiv (ALCANTARA)

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

[a] RC a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru şi număr absolut de neutrofile [NAN] > 1 000/microlitru).
[b] RCh* a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 50 000/microlitru şi NAN > 500/microlitru).
[c] RCi (remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă) a fost definită ca proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase, absenţa semnelor de boală şi refacere incompletă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru sau NAN > 1 000/microlitru).
[d] Măduva osoasă aplazică sau hipoplazică fără blaşti a fost definită ca măduvă osoasă cu un conţinut de blaşti ≤ 5%, absenţa semnelor de boală, refacere insuficientă a numărului de celule din sângele periferic: trombocite ≤ 50 000/microlitru şi/sau NAN ≤ 500/microlitru.
[e] Remisiunea parţială a fost definită ca proporţie de 6% până la 25% a blaştilor la nivelul măduvei osoase, cu o scădere de cel puţin 50% faţă de iniţial.
[f] Răspunsul MRD complet a fost definit ca absenţa MRD detectabilă, confirmată într-un test cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}.
[g] Recidiva a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaşti la nivelul măduvei osoase mai mare de 5% după RC) sau ca recidivă extramedulară.
[h] NE = nu poate fi estimat.

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

Efectele tratamentului în subgrupuri evaluabile (de exemplu starea mutaţiei, numărul de inhibitori ITK anteriori, starea TCSH anterior şi recidiva fără TCSH anterior) au fost, în general, în concordanţă cu rezultatele de la nivelul populaţiei totale. Pacienţii cu mutaţie T315I, alte mutaţii sau anomalii citogenetice suplimentare au răspuns cu o rată similară comparativ cu pacienţii care nu au avut aceste mutaţii sau anomalii.

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

Siguranţa şi eficacitatea BLINCYTO la pacienţii adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă, au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II deschis, multicentric, cu un singur braţ (BLAST). Pacienţii eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani fără TCSH anterior, trataţi cu cel puţin 3 blocuri de terapie de inducţie standard pentru LLA, se aflau în remisiune hematologică completă (definită ca < 5% blaşti la nivelul măduvei osoase, număr absolut de neutrofile ≥ 1 000/microlitru, trombocite ≥ 50 000/microlitru şi nivelul hemoglobinei ≥ 9 g/dl) şi prezentau eşec molecular sau

recădere moleculară (definite ca MRD ≥ 10^{-3}), vezi tabelul 12. În momentul selectării, starea MRD a fost determinată prin aspiraţii de măduvă osoasă utilizând citometria de flux sau reacţia de polimerizare în lanţ (*polymerase chain reaction*, PCR) la o sensibilitate minimă de 10^{-4} pe baza evaluărilor locale ale zonei. Un laborator central a confirmat ulterior nivelurile MRD prin PCR. Interpretarea finală a rezultatelor MRD a urmat orientările EuroMRD Consortium.

Tabel 12. Caracteristici demografice şi iniţiale în studiul MRD (BLAST)

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

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

BLINCYTO a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. Pacienţilor li s-a administrat BLINCYTO în doză constantă de 15 µg/m^2/zi (echivalentul dozei recomandate de 28 µg/zi) în toate ciclurile de tratament. Pacienţii au urmat până la 4 cicluri de tratament. În cazul apariţiei reacţiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. Populaţia tratată a inclus 116 pacienţi la care s-a administrat cel puţin o perfuzie cu BLINCYTO; numărul mediu de cicluri de tratament finalizate a fost 1,8 (interval: 1 până la 4).

Criteriul final principal de evaluare a fost proporţia de pacienţi care a obţinut un răspuns MRD complet în cadrul unui ciclu de tratament cu BLINCYTO. Optzeci şi opt din 113 (77,9%) pacienţi evaluabili au obţinut un răspuns MRD complet după un ciclu de tratament; vezi tabelul 13. Doi subiecţi au obţinut un răspuns MRD complet cu 1 ciclu suplimentar de BLINCYTO. Ratele de răspuns MRD în funcţie de vârstă şi nivelul MRD la subgrupele iniţiale au fost în concordanţă cu rezultatele la nivelul populaţiei totale. SFR la pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, la 18 luni cenzurat la TCSH sau ulterior chemoterapiei cu BLINCYTO a fost de 54% (33%, 70%). SFR la 18 luni necenzurat la TCSH sau ulterior chemoterapiei cu BLINCYTO a fost 53% (44%, 62%).

Tabel 13. Rezultate privind eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 18 ani cu LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă (BLAST)

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

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

[b] O sută treisprezece pacienţi (97,4%; 113/116) au fost incluşi în setul complet de analiză al obiectivului principal.

LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare

Eficacitatea BLINCYTO în tratamentul de fază de consolidare al LLA cu precursor de celulă B la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi a fost evaluată în studiul E1910 şi în studiul 20120215. Rezultatele privind eficacitatea din studiul E1910 sunt descrise mai jos, iar studiile la copii şi adolescenţi şi adulţi tineri sunt descrise la pct. Copii şi adolescenţi.

În studiul E1910 (20129152), siguranţa şi eficacitatea BLINCYTO au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, controlat, la pacienţi adulţi cu LLA cu precursor de celulă B cu cromozom Philadelphia negativ, nou diagnosticată. Pacienţii eligibili au primit chimioterapie de inducţie. După inducţie, pacienţii cu remisie completă hematologică (RC) sau RC cu recuperare incompletă a celulelor din sângele periferic (RCi) au continuat studiul şi au primit chimioterapie cu intensificare. După terapia de intensificare, 286 pacienți au fost randomizați sau li s-a atribuit tratament cu BLINCYTO alternativ cu chimioterapie de consolidare (n = 152) sau doar chimioterapie standard (SOC, *standard of care*) de consolidare (n = 134). Regimurile de chimioterapie utilizate în studiul E1910 s-au bazat pe protocolul UKALL12/ECOG2993. Pacienții din fiecare braț de tratament au primit terapie de întreținere cu o durată totală a tratamentului de 2,5 ani după începerea intensificării. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul MRD (status MRD negativ definit ca $< 1 \times 10^{-4}$), vârstă (< 55 ani faţă de ≥ 55 ani), status CD20, utilizare de rituximab şi intenţia de a primi transplant alogen de celule stem (SCT).

Tratamentul de studiu din brațul de tratament cu BLINCYTO a constat în 4 cicluri de blinatumomab și 4 cicluri de chimioterapie în secvența următoare. Acesta a inclus 2 cicluri de BLINCYTO (fiecare ciclu a constat din BLINCYTO 28 µg/zi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă timp de 28 zile, cu un interval de 14 zile fără tratament între cicluri), urmat de 3 cicluri de chimioterapie de consolidare, un al treilea ciclu de BLINCYTO urmat de un ciclu suplimentar de chimioterapie de consolidare și apoi un al patrulea ciclu de BLINCYTO. Într-o analiză posthoc la subiecții care nu au primit HSCT, s-a observat o SG numeric mai mare la pacienții care au primit 4 cicluri comparativ cu 1-2 cicluri de BLINCYTO în prima linie de consolidare. Pacienţii au primit în medie 3,04 cicluri de BLINCYTO. Dacă un pacient urma să primească SCT alogen, s-a recomandat puternic ca pacienții randomizați la blinatumomab să primească ambele cicluri de terapie cu blinatumomab înainte de a trece la SCT alogen. Braţul de tratament SOC al studiului a constat din 4 cicluri de chimioterapie de consolidare. Pacienţii din fiecare braţ de tratament au primit acelaşi număr de cicluri şi doze de chimioterapie de consolidare. Pacienţii care au fost randomizaţi în braţul de tratament SOC pot trece direct la SCT alogen sau la chimioterapia de consolidare.

Datele demografice şi caracteristicile iniţiale au fost similare între braţele de tratament. Informaţiile privind datele demografice şi caracteristicile sunt furnizate în tabelul 14.

Tabel 14. Date demografice şi caracteristici (E1910)

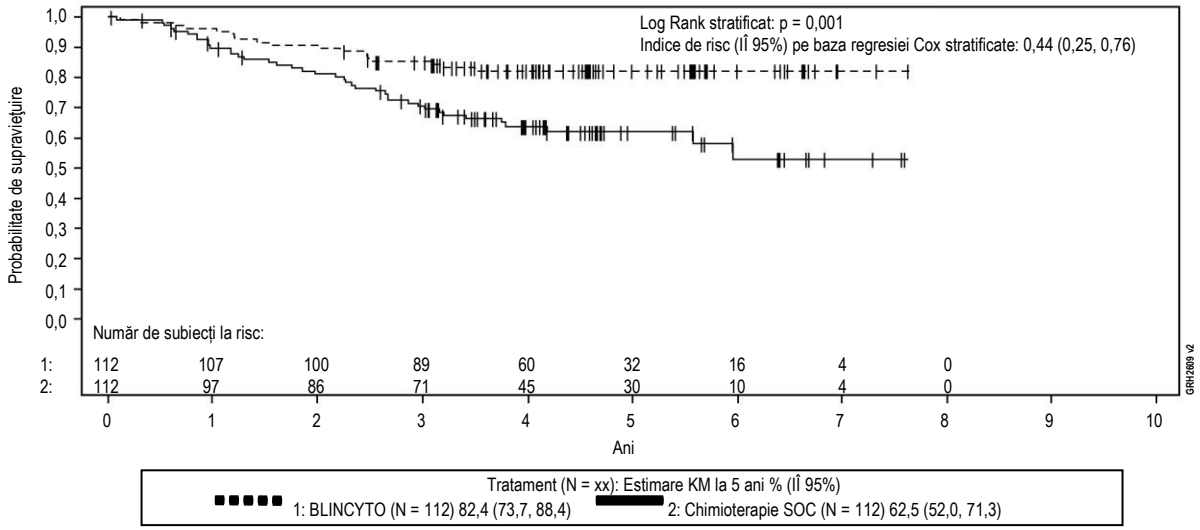
Caracteristică	Braţul BLINCYTO (N = 152)		Braţul SOC[a] (N = 134)	
	MRD pozitiv (N = 40)	MRD negativ (N = 112)	MRD pozitiv (N = 22)	MRD negativ (N = 112)
Vârsta				
Valoare mediană, ani (min, max)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
De sex masculin, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Rasa, n (%)				
Indian american sau nativ din Alaska	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiatică	4 (2,6)		2 (1,5)	
Neagră (sau afro-americană)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanică (sau latino)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Nativ din Hawaii sau din alte insule din Pacific	1 (0,7)		0 (0,0)	
Albă	117 (77,0)		110 (82,1)	
A primit SCT alogen[b], n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Număr mediu de cicluri BLINCYTO la pacienții cărora li s-a administrat SCT alogen[b], n (cicluri)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Număr mediu de cicluri BLINCYTO la pacienții cărora nu li s-a administrat SCT alogen[b], n (cicluri)	21 (2,90)	89 (3,30)		

[a] SOC = standard de îngrijire (standard of care).
[b] SCT alogen = transplant alogen de celule stem.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea globală (SG) la pacienții cu status MRD negativ. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea fără recidivă (SFR) la pacienții care au avut status MRD negativ, SG și SFR la pacienții care au avut status MRD pozitiv.

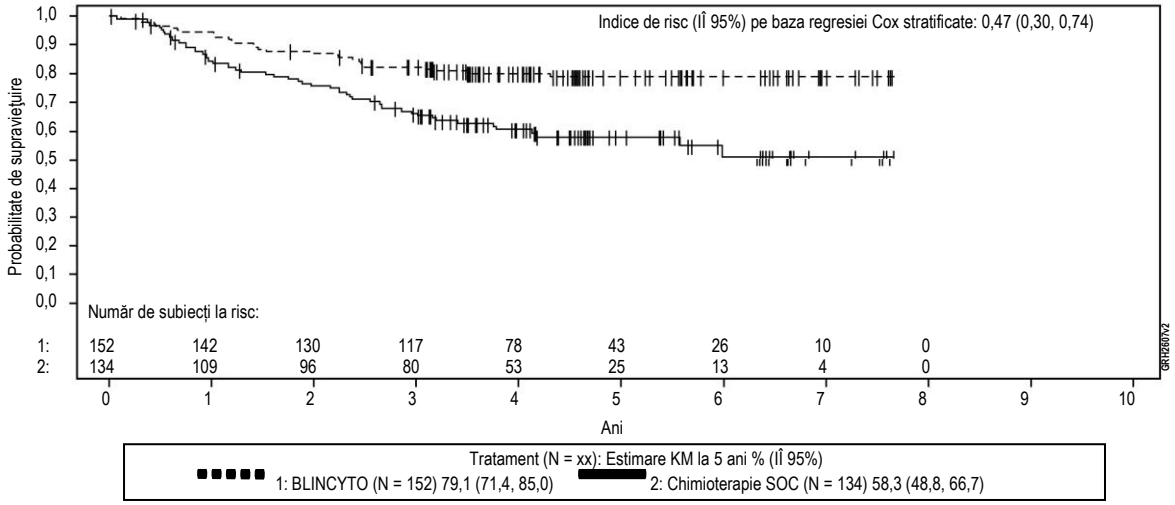
Studiul a demonstrat o îmbunătăţire a SG şi RFS. Rapoartele de risc stratificate și estimările Kaplan-Meier pentru SG și SFR la pacienții care au avut status MRD negativ, status MRD pozitiv și toți pacienții combinați, indiferent de statusul MRD, sunt furnizate în tabelul 15. Graficul Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu status MRD negativ este prezentat în figura 3. Graficul Kaplan-Meier pentru SG la toți pacienții combinați, indiferent de statusul MRD, este prezentat în figura 4.

Figura 3. Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală la pacienții cu status MRD negativ la randomizare (înainte de începerea consolidării) (E1910)



SOC = standard de îngrijire, KM = Kaplan-Meier, IÎ = interval de încredere, N = număr de pacienți din setul de analiză, cenzurare indicată de bara verticală.

Figura 4. Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală, combinând pacienți care au avut status MRD pozitiv și status MRD negativ la randomizare (înainte de începerea consolidării) (E1910)



SOC = standard de îngrijire, KM = Kaplan-Meier, IÎ = interval de încredere, N = număr de pacienți din setul de analiză, cenzurare indicată de bara verticală.

Tabel 15. Supravieţuirea globală şi supravieţuirea fără recidivă la pacienţii cu MRD negativ şi MRD pozitiv (E1910)

	Braţul BLINCYTO	Braţul SOC
MRD negativ		
Număr de pacienţi	112	112
Durată de monitorizare medicală mediană (ani)[a, b]	4,5	4,5
Supravieţuire globală		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [IÎ 95%]	82,4 [73,7, 88,4]	62,5 [52,0, 71,3]
Indice de risc [IÎ 95%][c]	0,44 [0,25, 0,76]	
Valoare p	0,003	
Supravieţuire fără recidivă		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [IÎ 95%]	77,0 [67,8, 83,8]	60,5 [50,1, 69,4]
Indice de risc [IÎ 95%][d]	0,53 [0,32, 0,88]	
MRD pozitiv		
Număr de pacienţi	40	22
Durată de monitorizare medicală mediană (ani)[e, b]	4,6	5,0
Supravieţuire globală		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [IÎ 95%]	70,1 [52,0, 82,5]	37,8 [17,8, 57,7]
Indice de risc [IÎ 95%][f]	0,40 [0,14, 1,12]	
Supravieţuire fără recidivă		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [IÎ 95%]	71,8 [54,8, 83,3]	39,4 [19,3, 59,0]
Indice de risc [IÎ 95%][g]	0,37 [0,13, 1,03]	
MRD negativ şi MRD pozitiv combinat		
Număr de pacienţi	152	134
Durată de monitorizare medicală mediană (ani)[a, b, e]	4,5	4,5
Supravieţuire globală		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [IÎ 95%]	79,1 [71,4, 85,0]	58,3 [48,8, 66,7]
Indice de risc [IÎ 95%][f]	0,47 [0,30, 0,74]	
Supravieţuire fără recidivă		
Estimare Kaplan-Meier la 5 ani (%) [IÎ 95%]	75,6 [67,8, 81,8]	57,2 [47,9, 65,4]
Indice de risc [IÎ 95%][g]	0,53 [0,35, 0,81]	

Setul complet de analiză include toți pacienții randomizați sau desemnați, care sunt evaluați în mod centralizat ca având status MRD negativ sau status MRD pozitiv după chimioterapia de inducție și intensificare. IÎ = interval de încredere. Supravieţuirea fără recidivă (SFR) este calculată din momentul randomizării sau înregistrării până la recidivă sau deces din orice cauză. Supravieţuirea globală (SG) este calculată din momentul randomizării sau al înregistrării până la deces din orice cauză.

Statusul MRD pozitiv este definit ca valoare MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$, iar statusul MRD negativ este definit ca valoare MRD$< 1 \times 10^{-4}$.

[a] Anii sunt calculați ca zile de la data randomizării până la data evenimentului/cenzurării, împărțit la 365,25.

[b] Timpul până la data urmăririi măsurilor de cenzurare este calculat prin inversarea indicatorului de stare pentru cenzurare și evenimente.

[c] Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de regresie Cox stratificat. Un raport de risc < 1,0 indică o rată medie de deces mai mică și o supravieţuire mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

[d] Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de regresie Cox stratificat. Un raport de risc < 1,0 indică o rată medie de evenimente mai mică și o supravieţuire fără recidivă mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

[e] Anii se calculează ca zile de la data randomizării sau înregistrării până la data evenimentului/cenzurării, împărțit la 365,25.

[f] Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de risc proporțional Cox stratificat. Un raport de risc < 1,0 indică o rată medie de deces mai mică și o supraviețuire mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.
[g] Estimările raportului de risc sunt obținute dintr-un model de risc proporțional Cox stratificat. Un raport de risc < 1,0 indică o rată medie de evenimente mai mică și o supraviețuire fără recidivă mai lungă pentru pacienții din brațul BLINCYTO în raport cu pacienții din brațul SOC.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea BLINCYTO au fost stabilite la pacienţi copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ, în două studii deschise: un studiu de fază I/II cu un singur braţ de tratament (MT103-205) şi un studiu de fază III, randomizat, controlat (20120215).

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

Pacienţii au fost randomizaţi în proporţie de 1:1 pentru a li se administra BLINCYTO sau o a treia cură de chimioterapie SOC de consolidare (a treia cură de chimioterapie de consolidare pentru cazuri cu risc crescut, HC3). Pacienților din grupul de tratament cu BLINCYTO li s-a administrat un ciclu de BLINCYTO sub formă de perfuzie intravenoasă continuă la 15 µg/m^2/zi în decurs de 4 săptămâni (doza zilnică trebuia să nu depășească 28 µg/zi). În cazul apariţiei reacţiilor adverse a fost posibilă ajustarea dozei. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 1 an, 1 până la 9 ani și > 9 ani), statusul măduvei osoase determinat la sfârșitul celei de-a doua cure de chimioterapie de consolidare și statusul MRD determinat la sfârșitul inducției (blști < 5% cu nivel MRD < 10^{-3}, blști < 5% cu nivel MRD ≥ 10^{-3} și blști ≥ 5% și < 25%). Caracteristicile demografice şi iniţiale au fost echilibrate între cele două braţe de tratament (vezi tabelul 16). Niciunui subiect nu i s-a efectuat anterior TCSH.

Tabel 16. Caracteristici demografice şi iniţiale în studiul 20120215

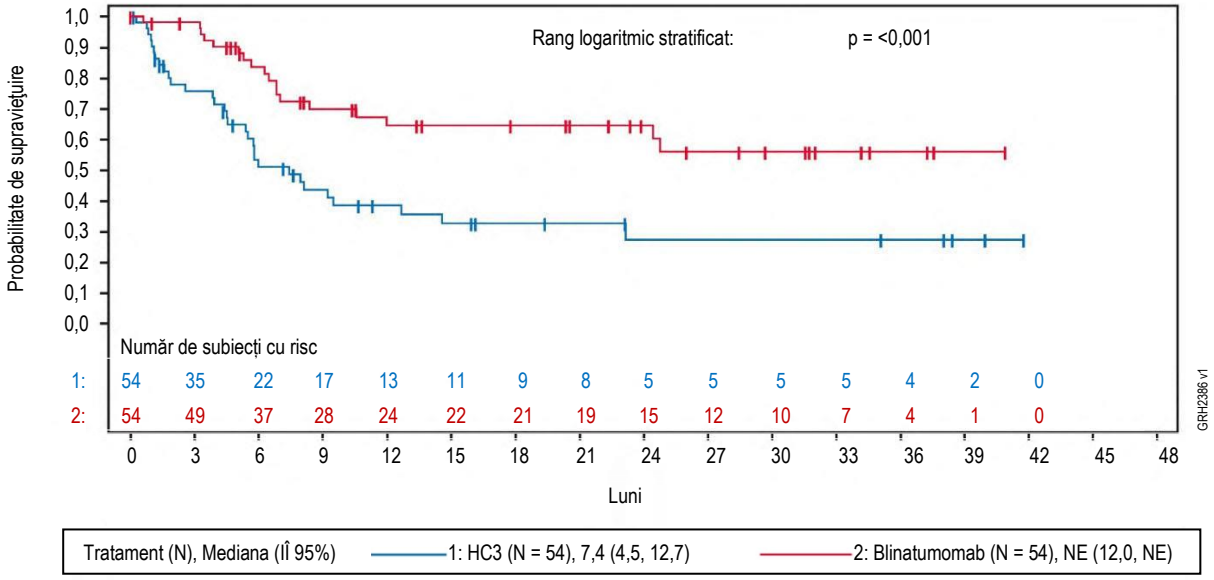
Caracteristici	BLINCYTO (N = 54)	Chimioterapie SOC (N = 54)
Vârsta, n (%)		
< 1 an	0 (0,0)	0 (0,0)
1 până la 9 ani	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 până la 18 ani	15 (27,8)	16 (29,6)
De sex masculin, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasa, n (%)		
Indian american sau nativ din Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatică	1 (1,9)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

Caracteristici	BLINCYTO (N = 54)	Chimioterapie SOC (N = 54)
Prezența și tipul oricărei anomalii genetice, n (%)		
Nu	34 (63,0)	29 (53,7)
Da	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)
Rearanjare t(v;11q23)/MLL	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Alta	9 (16,7)	10 (18,5)
Boală extramedulară la recidivă, n (%)		
Nu	44 (81,5)	40 (74,1)
Da	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfologie, n (%)		
Blști < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blști ≥ 5% și < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blști ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Neevaluabil	0 (0,0)	1 (1,9)
Valoarea PCR MRD, n (%)		
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	13 (24,1)
$< 10^{-4}$	20 (37,0)	22 (40,7)
Timpul de la primul diagnostic la recidivă (luna), n (%)		
< 18 luni	19 (35.2)	22 (40.7)
≥ 18 luni și ≤ 30 luni	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 luni	3 (5,6)	4 (7,4)

N = număr de pacienți din setul de analiză; n = număr de pacienți cu date observate; MRD = boală reziduală minimă; PCR = reacție de polimerizare în lanț.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE). Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE pentru pacienții tratați cu BLINCYTO în comparație cu chimioterapia SOC de consolidare. Efectele tratamentului în subgrupuri (de exemplu, încărcare tumorală/statusul MRD, timpul de la primul diagnostic la recidivă) au fost în general în concordanţă cu rezultatele la nivelul populaţiei totale. Vezi figura 5 și tabelul 17 pentru rezultatele analizei principale privind eficacitatea din studiul 20120215.

Figura 5. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără evenimente



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

Tabel 17. Rezultatele de eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B la prima recidivă, cu risc crescut (20120215)

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

Notă: Rezultatele de eficacitate din analiza primară (data limită de colectare a datelor la 17 iulie 2019).
[a] Timpul de SFE a fost calculat de la momentul randomizării până la data recidivei sau a unei poveri tumorale ≥ 5% și < 25% blști după obținerea remisiunii complete (RC), neobținerea RC la sfârșitul tratamentului, malignitate secundară sau deces din orice cauză, în funcție de care dintre aceste momente survine primul.
[b] NE = nu poate fi estimat
[c] Pe baza modelului Cox stratificat.
[d] Indicii de risc actualizați pentru ST (data limită de colectare a datelor la 14 septembrie 2020) au fost de 0,33 (IÎ 95%: 0,15 până la 0,72).
[e] Valoarea p a fost derivată utilizând un test de rang logaritmic stratificat.
[f] Criteriul final nu a fost testat în mod formal. Valoarea p nu a fost ajustată pentru multiplicitate.
[g] Răspunsul MRD a fost definit ca MRD detectabilă prin tehnica PCR $< 1 \times 10^{-4}$.
[h] n1: numărul de pacienți la care se obține un răspuns MRD după o valoare a MRD inițială $\geq 10^{-4}$ sau $< 10^{-4}$; n2: număr de pacienți evaluați.
[i] Valoarea p a fost derivată utilizând testul Cochran Mantel Haenszel.

Durata mediană a monitorizării globale pentru SFE a fost de 51,9 luni (IÎ 95%: 47,2, 62,1). La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie SOC de consolidare (HC3), estimatul Kaplan-Meier la 5 ani al SFE a fost de 27,6% (IÎ 95%: 16,2, 40,3) în comparație cu 57,8% (IÎ 95%: 42,5, 70,4) la pacienții cărora li s-a administrat BLINCYTO, iar indicele de risc (IÎ 95%) a fost de 0,35 (0,20, 0,61).

Timpul median al monitorizării pentru SG a fost de 55,2 luni pentru populația totală și a fost similar între brațele de tratament. Estimatul Kaplan-Meier al SG la 5 ani a fost de 41,4% (IÎ 95%: între 26,3 și 55,9) la brațul de tratament cu chimioterapie (HC3) și de 78,4% (IÎ 95%: între 64,2 și 87,4) la brațul de tratament cu BLINCYTO, iar riscul relativ (IÎ 95%) a fost de 0,33 (0,16, 0,66). Timpul median până la transplant a fost de 1,7 luni (interval: între 1 lună și 4 luni) în brațul de tratament cu HC3 și de 1,9 luni (interval: între 1 lună și 3 luni) în brațul de tratament cu BLINCYTO.

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

La 100 de zile post-transplant, rata mortalității a ajuns la 3,9% (IÎ 95%: între 1,0 și 14,8) în brațul de tratament cu BLINCYTO și la 5,1% (IÎ 95%: între 1,3 și 19,0) în brațul de tratament cu chimioterapie (HC3). Timpul median Kaplan-Meier până la deces a fost de 1 558,0 zile în brațul de tratament cu HC3 (IÎ 95%: 431,0 zile, NE) și nu a fost atins în brațul de tratament cu blinatumomab (IÎ 95%: NE, NE).

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

BLINCYTO a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. În partea de stabilire a dozei din studiu, au fost evaluate doze de până la 30 $\mu g/m^2$/zi. Doza recomandată pentru partea de extindere a farmacocineticii (PK) din studiu şi pentru cea de eficacitate a fost stabilită la 5 $\mu g/m^2$/zi în zilele 1-7 şi 15 $\mu g/m^2$/zi în zilele 8-28 pentru ciclul 1 şi 15 $\mu g/m^2$/zi în zilele 1-28 pentru ciclurile următoare. A fost posibilă ajustarea dozei în cazul reacţiilor adverse. Pacienţilor care au răspuns la tratamentul cu BLINCYTO, însă au recidivat ulterior li s-a oferit opţiunea de a primi din nou tratament cu BLINCYTO.

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

Un număr de 20 din cei 70 pacienţi (28,6%) au obţinut RC/RCh* în primele 2 cicluri de tratament, 17 din 20 (85%) fiind înregistrate în cadrul primului ciclu de tratament. Patru pacienţi au înregistrat măduva osoasă M1, dar nu au îndeplinit criteriile de refacere a numărului de celule din sângele periferic pentru RC sau RCh*. Unsprezece dintre cei 20 de pacienţi (55%) care au înregistrat RC/RCh* au primit un TCSH. RC/RCh* pentru pacienţii cu vârsta mai mică de 2 ani a fost de 40,0% (4/10), pentru pacienţii cu vârste între 2 şi 6 ani a fost de 30,0% (6/20); şi pentru pacienţii cu vârsta de 7 până la 17 ani a fost de 25,0% (10/40). La trei pacienţi cu vârsta < 1 an refractari la tratamentul anterior şi fără TCSH alogen anterior s-a administrat un ciclu de BLINCYTO la o doză de

5-15 µg/m²/zi. Niciunul dintre cei 3 subiecţi < 1 an nu au înregistrat RC/RCh*, 1 pacient avea boală progresivă (SG 2,3 luni) şi 2 au fost nerespondenţi (SG 1,1 luni şi, respectiv, 8,7 luni). Tipul de reacţii adverse observate la nou-născuţi a fost similar celor observate la copii şi adolescenţi în ansamblu. Vezi tabelul 18 pentru rezultatele privind eficacitatea.

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

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

[a] RC a fost definită ca măduvă M1 (proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase), absenţa semnelor de blaşti în circulaţie sau boală extramedulară şi refacere completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 100 000/microlitru şi număr absolut de neutrofile [NAN] > 1 000/microlitru) şi absenţa recidivei în decurs de 28 de zile.
[b] RCh* a fost definită ca măduvă M1 (proporţie ≤ 5% de blaşti la nivelul măduvei osoase), absenţa semnelor de blaşti în circulaţie sau boală extramedulară şi refacere parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite > 50 000/microlitru şi NAN > 500/microlitru) şi absenţa recidivei în decurs de 28 de zile.
[c] Răspuns MRD complet. Absenţa oricărui semnal detectabil de celule leucemice prin tehnica PCR sau citometrie în flux.
[d] n1: numărul de pacienţi care au înregistrat răspuns MRD şi stadiul de remisie respectiv; n2: numărul de pacienţi care au înregistrat stadiul de remisie respectiv. Un respondent RC/RCh* cu date MRD lipsă a fost considerat un nerespondent MRD.
[e] Recidiva a fost definită ca recidivă hematologică (număr de blaşti la nivelul măduvei osoase mai mare de 25% după RC) sau ca recidivă extramedulară.
[f] Doar pacienţii cu TCSH în remisie RC/RCh* (fără utilizarea agenţilor anti-leucemie anterior TCSH) sunt incluşi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica blinatumomab pare să fie lineară pe un interval al dozelor cuprins între 5 şi 90 µg/m² şi zi (aproximativ echivalent cu 9-162 µg/zi) administrate la pacienţi adulţi. În urma administrării prin perfuzie intravenoasă continuă, concentraţia plasmatică la starea de echilibru (*steady state serum concentration*, C_{ss}) a fost atinsă în interval de o zi şi a rămas stabilă în timp. Creşterea valorilor medii ale C_{ss} a fost aproximativ proporţională cu doza din intervalul testat. La administrarea unor doze terapeutice de 9 µg/zi şi de 28 µg/zi pentru LLA recidivată sau refractară, valoarea medie (DS, deviaţie standard) a C_{ss} a fost de 228 (356) pg/ml şi, respectiv, de 616 (537) pg/ml. Farmacocinetica blinatumomab la pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B cu MRD pozitivă a fost similară cu cea a pacienţilor cu LLA refractară sau recidivată. Farmacocinetica blinatumomab în faza de consolidare la adulţii cu LLA cu precursor de celulă B, incluzând pacienţi cu LLA nou diagnosticată şi LLA la prima recidivă, a fost similară cu cea a pacienţilor adulţi cu LLA refractară sau recidivată.

Distribuţie

Valoarea medie (DS) a volumului de distribuţie estimată pe baza ratei de eliminare în faza finală (V_z) a fost de 5,27 (4,37) l în contextul administrării prin perfuzie continuă a blinatumomab.

Metabolizare

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

Eliminare

Valoarea medie estimată (DS) a clearance-ului sistemic în contextul administrării sub formă de perfuzie intravenoasă continuă la pacienţii trataţi cu blinatumomab în studiile clinice a fost de 3,10 (2,94) l/oră. Valoarea medie (DS) a timpului de înjumătăţire plasmatică a fost de 2,20 (1,34) ore. Cantităţile de blinatumomab eliminate în urină la administrarea dozelor pentru uz clinic testate au fost neglijabile.

Populații specifice

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica blinatumomab în funcție de vârstă, sex, rasă, etnie, statusul cromozomului Philadelphia sau insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală ≤ limita superioară a valorilor normale [LSN] și AST > LSN sau bilirubină totală > 1 până la 1,5 × LSN și orice AST) sau moderată (bilirubină totală > 1,5 până la 3 × LSN și orice AST). Aria suprafeței corporale (0,4 până la 2,9 m^2) influențează farmacocinetica blinatumomab, susținând administrarea bazată de SC la pacienții cu greutate < 45 kg.

Insuficienţă renală

Nu au fost efectuate studii privind farmacocinetica blinatumomab la pacienţi cu insuficienţă renală.

Analizele farmacocinetice au indicat valori medii ale clearance-ului blinatumomab de aproximativ 2 ori mai mari la pacienţii cu disfuncţie renală moderată faţă de cei cu funcţie renală normală. Cu toate acestea, deşi variabilitatea inter-individuală a fost mare (CV de până la 98,4%), valorile clearance-ului plasmatic la pacienţii cu disfuncţie renală s-au încadrat, în esenţă, în intervalul observat la pacienţii cu funcţie renală normală, şi nu se anticipează un impact clinic semnificativ al funcţiei renale asupra rezultatelor clinice. Efectul insuficienţei renale severe asupra farmacocineticii blinatumomab nu a fost studiat.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost efectuate studii privind farmacocinetica utilizând blinatumomab la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Efectul disfuncţiei hepatice asupra clearance-ului blinatumomab a fost evaluat prin analiza farmacocinetică populaţională la pacienți cu disfuncție hepatică ușoară și moderată, comparativ cu funcția hepatică normală, utilizând criteriile definite de Grupul de lucru pentru disfuncția de organ al Institutului național de cancer. Nu au fost observate diferențe semnificative clinic ale clearance-ului blinatumomab între pacienții cu disfuncție hepatică ușoară și moderată și pacienții cu funcție hepatică normală. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii blinatumomab.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica blinatumomab pare să fie lineară pe un interval al dozelor cuprins între 5 şi 30 µg/m^2/zi la pacienţii copii şi adolescenţi. La dozele recomandate de 5 și 15 µg/m^2/zi pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară, valorile concentraţiei medii (DS) în stare de echilibru (C_{ss}) au fost 162 (179) şi 533 (392) pg/ml şi respectiv. Volumul mediu estimat (DS) al distribuţiei (V_z), clearance-ul (CL) şi timpul de înjumătăţire terminală ($t_{1/2,z}$) au fost de 4,14 (3,32) l/m^2, 1,65 (1,62) l/h/m^2 şi, respectiv, 2,14 (1,44) ore.

Farmacocinetica blinatumomab în faza de consolidare la pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, incluzând pacienți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, a fost similară cu cea a pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, recidivată sau refractară.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

Nu au fost realizate studii de toxicitate asupra funcţiei de reproducere cu blinatumomab. Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale efectuat la şoareci, molecula murină surogat a traversat bariera placentară în proporţie limitată (raport al concentraţiei plasmatice făt/mamă < 1%) şi nu a indus toxicitatea embrio-fetală sau efecte teratogene. Depleţia preconizată a limfocitelor B şi T a fost observată la femelele gestante însă nu au fost evaluate efectele hematologice la fetuşi. Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectele induse de tratament asupra fertilităţii. Studiile de toxicitate cu surogat murin nu au evidenţiat efecte asupra organelor de reproducere a şoarecilor masculi sau femele.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere

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

Soluţie (stabilizantă):

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

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

5 ani

Soluţie reconstituită:

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

Din punct de vedere microbiologic, cu excepţia cazului în care metoda de reconstituire elimină riscurile de contaminare microbiană, soluţia reconstituită trebuie diluată imediat. Dacă nu este diluată imediat, perioadele şi condiţiile de păstrare a soluţiei în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Soluţie diluată (pungă cu soluţie perfuzabilă preparată)

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

Din punct de vedere microbiologic, pungile cu soluţie perfuzabilă preparată trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele şi condiţiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepţia cazului în care diluarea s-a efectuat în condiţii aseptice validate şi controlate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire şi diluare, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Fiecare ambalaj BLINCYTO conţine 1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă şi 1 flacon cu soluţie stabilizantă:

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Manipulare aseptică

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

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

Este foarte important ca instrucţiunile de preparare şi administrare furnizate la acest punct să fie respectate cu stricteţe pentru a se reduce la minim erorile de medicaţie (inclusiv subdozajul şi supradozajul).

Alte instrucţiuni

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

Prepararea soluţiei perfuzabile BLINCYTO

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

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

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

Reconstituiți BLINCYTO cu apă pentru preparate injectabile. Nu reconstituiţi flacoanele de BLINCYTO folosind soluţia (stabilizantă).

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

Reconstituirea BLINCYTO

1. Determinați numărul de flacoane BLINCYTO necesare pentru o doză și durata perfuziei.
2. Cu ajutorul unei seringi, reconstituiţi conţinutul fiecărui flacon de BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind 3 ml de apă pentru preparate injectabile. Direcționați apa spre pereții flaconului de BLINCYTO, nu direct spre pulberea liofilizată.
    - **<u>Nu</u> reconstituiţi BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind soluţia stabilizantă.**
    - După adăugarea apei pentru preparate injectabile la pulberea pentru concentrat, se obţine un volum total de 3,08 ml ce corespunde unei concentraţii finale de BLINCYTO de 12,5 µg/ml.
3. Conţinutul trebuie amestecat uşor pentru a se evita formarea excesivă de spumă.
    - **Nu agitaţi.**
4. Verificaţi vizual soluţia reconstituită pentru a detecta prezenţa eventualelor particule sau modificări de culoare în timpul reconstituirii şi anterior pregătirii pungii de perfuzie. Soluţia rezultată trebuie să fie limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la uşor gălbuie.
    - **Nu utilizaţi soluţia dacă aceasta este tulbure sau s-a precipitat.**

Prepararea pungii pentru perfuzie BLINCYTO

Verificați doza prescrisă și durata perfuziei pentru fiecare pungă de perfuzie BLINCYTO. Pentru a reduce la minim erorile, **utilizați volumele specifice menţionate în tabelele 19 și 20 pentru a prepara punga de perfuzie BLINCYTO**.

- *Tabelul 19 pentru pacienţii cu greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg*
- *Tabelul 20 pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg*

1. Utilizaţi o pungă de perfuzie preumplută cu 250 ml soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile care conţine de regulă un volum total de 265 până la 275 ml.
2. Pentru crearea unei pelicule stabilizante pe suprafaţa interioară a pungii preumplute de perfuzie, utilizând o seringă, transferaţi în condiţii de asepsie 5,5 ml din soluţia stabilizantă în punga de perfuzie. Amestecaţi uşor conţinutul pungii pentru a evita formarea bulelor de aer. Aruncaţi soluţia (stabilizantă) rămasă.

3. Cu ajutorul unei seringi, introduceţi volumul necesar de soluţie reconstituită BLINCYTO în punga de perfuzie conținând soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția (stabilizantă). Amestecaţi uşor conţinutul pungii pentru a evita formarea bulelor de aer.
   - Consultați tabelul 19 pentru pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg pentru volumul specific de soluţie reconstituită BLINCYTO.
   - Consultați tabelul 20 pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 45 kg (doza bazată pe SC) pentru volumul specific de soluţie reconstituită BLINCYTO.
   - Aruncaţi flaconul conținând orice soluţie reconstituită BLINCYTO neutilizată.
4. Îndepărtaţi aerul din punga de perfuzie. Acest lucru este extrem de important la utilizarea cu o pompă de perfuzie portabilă.
5. În condiţii de asepsie, conectaţi linia de perfuzie intravenoasă la punga cu soluţie perfuzabilă prin capătul dotat cu filtru steril de 0,2 microni. Asiguraţi-vă că tubul de perfuzie este compatibil cu pompa de perfuzie.
6. **Spălaţi linia intravenoasă numai cu soluţia din punga care conține soluția perfuzabilă BLINCYTO FINALĂ.**
7. Dacă nu este administrată imediat, soluţia trebuie păstrată la frigider la temperaturi între 2°C - 8°C.

Tabel 19. Pentru pacienţii cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg: volumele de soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, de soluţie stabilizatoare şi de soluţie reconstituită BLINCYTO care trebuie introduse în punga de perfuzie

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

Tabel 20. Pentru pacienţii cu greutate corporală mai mică de 45 kg: volumele de soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, de soluţie stabilizatoare şi de soluţie reconstituită BLINCYTO care trebuie introduse în punga de perfuzie

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)				250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)	
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)				5,5 ml	
Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
24 ore	5 µg/m^2/zi	10 ml/oră	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 ore	15 µg/m^2/zi	10 ml/oră	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)	250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)	5,5 ml

Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
48 ore	5 µg/m^2/zi	5 ml/oră	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 ore	15 µg/m^2/zi	5 ml/oră	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)	250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)	5,5 ml

Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
72 ore	5 µg/m^2/zi	3,3 ml/oră	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 ore	15 µg/m^2/zi	3,3 ml/oră	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)	250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)	5,5 ml

Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
96 ore	5 µg/m^2/zi	2,5 ml/oră	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 ore	15 µg/m^2/zi	2,5 ml/oră	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

SC = suprafaţă corporală
*Siguranţa asociată administrării BLINCYTO pentru SC mai mică de 0,4 m^2 nu a fost stabilită.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1047/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

iunie 2025

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) substanţei biologic active

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

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

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2. al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

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

Programul educaţional are ca scop informarea asupra riscurilor importante asociate cu BLINCYTO, şi anume asupra sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS).

DAPP trebuie să se asigure că, în urma discuțiilor și acordului cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru în care este comercializat BLINCYTO:
- toate asistentele medicale care se așteaptă să îngrijească pacienții tratați cu BLINCYTO vor primi broșura educațională pentru asistente medicale descrisă mai jos.
- tuturor pacienților/persoanelor care îi îngrijesc le este furnizat:
- Materialul educaţional pentru pacienți/persoane care îi îngrijesc
- Cardul pacientului

<u>Elemente principale care trebuie incluse</u>
Materialul educațional pentru asistente medicale trebuie să fie disponibil sub forma unei broșuri sau a unui instrument web interactiv online, în funcție de discuțiile și acordul cu ANC, și să conțină următoarele elemente principale:
- Descriere a sistemului de punctaj ICE pentru clasificarea ICANS, măsurile care trebuie luate atunci când apar simptome asociate ICANS,
- Descriere a sistemului de punctaj CAPD pentru clasificarea ICANS la copii și adolescenţi și măsurile care trebuie luate atunci când apar simptome asociate ICANS,
- Informații privind importanța educării pacienților cu privire la evitarea condusului și la contactarea medicului curant/asistentei medicale în caz de simptome neurologice

Materialul educaţional pentru pacienți (incluzând persoanele care îi îngrijesc) trebuie să conţină următoarele elemente principale:
- Descriere a procedurilor de administrare a BLINCYTO
- Descriere a principalelor semne și/sau simptome ale ICANS și importanța notificării medicului curant sau a asistentei medicale imediat dacă apar simptomele
- Recomandare pentru pacienţi de a nu conduce în timp ce utilizează BLINCYTO

Cardul pacientului trebuie să conţină următoarele elemente principale:
- Un mesaj pentru profesioniştii din domeniu sănătăţii care tratează pacientul, de avertizare în orice moment, inclusiv condițiile de urgență, care să specifice că pacientul utilizează BLINCYTO

- O descriere a semnelor și simptomelor cheie ale SEC și ale ICANS
- O descriere a momentului în care trebuie să se solicite atenție urgentă din partea furnizorului de servicii de asistență medicală sau să se solicite ajutor de urgență în cazul apariției unor semne și simptome ale SEC sau ale ICANS
- Datele de contact ale medicului prescriptor

- **Obligaţii pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

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

Descriere	**Data de finalizare**
Studiu de siguranţă post-autorizare non-intervenţional (PASS): Studiul 20150136: un studiu observaţional privind siguranţa si eficacitatea blinatumomabului, utilizarea şi practicile de tratament*.	Q12025

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

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

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

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă
blinatumomab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Pulbere: acid citric monohidrat (E330), trehaloză dihidrat, clorhidrat de lizină, polisorbat 80 (E433) şi hidroxid de sodiu.
Soluţie stabilizantă: acid citric monohidrat (E330), clorhidrat de lizină, polisorbat 80 (E433), hidroxid de sodiu şi apă pentru preparate injectabile.
Pentru informaţii suplimentare se va consulta prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

A nu se agita soluţia reconstituită.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1047/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE

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

BLINCYTO 38,5 µg pulbere pentru concentrat
blinatumomab
IV după reconstituire şi diluare

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLUŢIE STABILIZANTĂ

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

Soluţie stabilizantă.
BLINCYTO

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAŢII

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru pacient

BLINCYTO 38,5 micrograme pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă
blinatumomab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va oferi, de asemenea, următoarele materiale educaţionale:
  - Broşura educaţională pentru pacienţi şi persoanele care îi îngrijesc, care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii de care trebuie să ţineţi cont înainte de a începe tratamentul cu BLINCYTO şi pe durata tratamentului cu BLINCYTO.
  - Cardul pacientului, cu datele de contact ale echipei medicale în îngrijirea căreia vă aflaţi şi cu informaţii despre când anume trebuie să contactaţi medicul sau asistentul medical. Purtaţi permanent acest card asupra dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este BLINCYTO şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi BLINCYTO
3. Cum este administrat BLINCYTO
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează BLINCYTO
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este BLINCYTO şi pentru ce se utilizează

Substanţa activă din compoziţia BLINCYTO este blinatumomab. Acesta aparţine unei clase de medicamente denumite medicamente antineoplazice, care ţintesc celulele canceroase.

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

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

BLINCYTO se utilizează, de asemenea, în timpul terapiei de consolidare. Terapia de consolidare pentru leucemia limfoblastică acută este o fază de tratament care urmează după faza inițială de terapie. Scopul acesteia este de a elimina în continuare orice celule leucemice rămase care pot fi încă prezente după prima fază a tratamentului.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi BLINCYTO

Nu utilizaţi BLINCYTO
- dacă sunteţi alergic(ă) la blinatumomab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptaţi.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să utilizaţi BLINCYTO, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vi se aplică oricare din următoarele. BLINCYTO ar putea să nu fie potrivit pentru dumneavoastră:
- dacă aţi avut vreodată probleme neurologice, de exemplu tremurături (sau tremor), senzaţii anormale, convulsii, pierderi de memorie, stări de confuzie, dezorientare, pierderi de echilibru sau dificultate de vorbire. Dacă încă vă confruntaţi cu probleme neurologice active sau afecţiuni neurologice, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. Dacă leucemia s-a răspândit la nivelul creierului şi/sau măduvei spinării, medicul dumneavoastră va trebui să vă trateze mai întâi aceste afecţiuni înainte de a începe tratamentul cu BLINCYTO. Este posibil ca acesta să efectueze teste de evaluare a sistemului dumneavoastră nervos înainte de a decide dacă este recomandat să utilizaţi BLINCYTO. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă acorde îngrijiri speciale în timpul tratamentului cu BLINCYTO.
- dacă aveţi o infecţie activă.
- dacă aţi avut vreodată reacţii cauzate de perfuzie când aţi utilizat anterior BLINCYTO. Simptomele pot include respirație șuierătoare, înroșirea feței, umflarea feţei, dificultăți de respirație, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială.
- în cazul în care credeţi că aţi putea avea nevoie să vi se efectueze vaccinări în viitorul apropiat, inclusiv cele necesare pentru a călători în alte ţări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate cu două săptămâni înainte, în aceeaşi perioadă sau în lunile ulterioare primirii tratamentului cu BLINCYTO. Medicul dumneavoastră va verifica dacă este recomandat să vi se efectueze vaccinul.

Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă vă confruntaţi cu oricare simptome noi, inclusiv, dar nu numai, limitate la următoarele simptome în timp ce primiţi BLINCYTO, deoarece poate fi necesară tratarea acestora şi ajustarea dozei dumneavoastră:
- efecte asupra sistemului nervos. Simptomele includ senzația de confuzie, senzația de diminuare a atenției sau dificultăți de vorbire și/sau scriere. Unele dintre acestea pot fi semne ale unei reacții imune grave numite „sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune” (ICANS).
- dacă aveţi frisoane sau tremur, sau vă este cald; în acest caz, ar trebui să vă verificaţi temperatura deoarece este posibil să aveţi febră – acestea pot fi simptome ale prezenţei unei infecţii.
- dacă dezvoltaţi o reacţie adversă oricând pe durata perfuziei, cum ar fi ameţeală, stare de leşin, greaţă, umflarea feţei, dificultate de a respira, respiraţie şuierătoare sau erupţie pe piele.
- dacă aveţi durere de stomac severă şi persistentă, cu sau fără greaţă şi vărsături, care pot fi simptome ale unei afecţiuni grave şi potenţial letale cunoscută ca pancreatită (inflamaţia pancreasului).

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru semne şi simptome ale acestor reacţii.

Persoanele cu sindrom Down pot avea un risc mai ridicat de convulsii în timpul tratamentului cu BLINCYTO şi li se pot administra medicamente anticonvulsive înainte de a începe tratamentul cu BLINCYTO.

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

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

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

Copii şi adolescenţi

Experienţa cu BLINCYTO în tratamentul copiilor cu vârsta sub 1 an este limitată.

BLINCYTO împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Sarcina şi alăptarea

Dacă sunteţi gravidă sau alăptați, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepţie

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

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Nu trebuie să conduceţi, să manevraţi utilaje grele sau să vă angajaţi în activităţi periculoase pe durata tratamentului cu BLINCYTO. BLINCYTO poate cauza probleme neurologice precum ameţeală, convulsii, stare de confuzie, tulburări de coordonare şi echilibru.

BLINCYTO conţine sodiu

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

3. Cum este administrat BLINCYTO

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta dacă nu sunteţi sigur.

BLINCYTO vi se va administra într-o venă (intravenos) în mod continuu, timp de 4 săptămâni, cu ajutorul unei pompe de perfuzie (acesta reprezintă 1 ciclu de tratament). Va urma apoi o pauză de 2 săptămâni în care nu vi se va administra perfuzia. Cateterul pentru perfuzie va rămâne ataşat la braţul dumneavoastră pe întreaga durată a fiecărui ciclu de tratament. Medicul dumneavoastră va stabili intervalul la care vi se va schimba punga cu soluţie perfuzabilă BLINCYTO, care poate varia de la o zi până la fiecare 4 zile. Viteza de perfuzare poate fi mai mare sau mai mică în funcţie de cât de des este schimbată punga.

Cât timp veţi primi tratamentul cu BLINCYTO

BLINCYTO se administrează de obicei în două cicluri de tratament dacă aveţi leucemie limfoblastică acută refractară/recidivată sau, într-un ciclu de tratament, dacă aveţi leucemie limfoblastică acută minimă reziduală. Dacă răspundeţi la acest tratament, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze încă cel mult 3 cicluri suplimentare de tratament.

Dacă aveţi leucemie limfoblastică acută şi vi se administrează BLINCYTO ca parte a terapiei de consolidare, medicul dumneavoastră va determina numărul de cicluri de BLINCYTO care trebuie administrate.

Numărul de cicluri de tratament şi doza care vi se vor administra va depinde de modul în care toleraţi şi răspundeţi la BLINCYTO. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre cât timp va dura tratamentul dumneavoastră. De asemenea, tratamentul dumneavoastră poate fi întrerupt în funcţie de modul în care toleraţi BLINCYTO.

Cât timp va trebui să staţi în spital

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

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

Dacă aveţi leucemie limfoblastică acută şi vi se administrează BLINCYTO ca parte a terapiei de consolidare, se recomandă ca primele 3 zile ale primului ciclu de tratament şi primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu de tratament să vi se administreze într-un spital sau o clinică sub supravegherea unui medic sau asistente cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

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

Ce cantitate de BLINCYTO vi se va administra

Dacă aveţi leucemie limfoblastică acută refractară/recidivată şi greutatea dumneavoastră corporală este mai mare sau egală cu 45 kilograme, doza iniţială recomandată în primul ciclu de tratament este de 9 micrograme pe zi timp de o săptămână. Medicul dumneavoastră poate decide ulterior să vă crească doza la 28 micrograme pe zi în săptămânile 2, 3 şi 4 ale tratamentului dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că trebuie să vi se administreze mai multe cicluri de BLINCYTO, pompa dumneavoastră va fi setată să perfuzeze o doză de 28 micrograme pe zi pentru toate ciclurile de tratament următoare.

Dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mică de 45 kilograme, doza iniţială recomandată în primul ciclu de tratament va fi bazată pe greutatea şi înălţimea dumneavoastră. Pentru prima săptămână de tratament cu BLINCYTO, pompa dumneavoastră va fi setată să perfuzeze o doză de 5 microgramе/m^2/zi. Doza dumneavoastră trebuie crescută pentru perfuzarea a 15 microgramе/m^2/zi pentru săptămânile 2, 3 și 4, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu BLINCYTO. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că trebuie să vi se administreze mai multe cicluri de BLINCYTO, pompa dumneavoastră va fi setată să perfuzeze o doză de 15 microgramе/m^2/zi pentru toate ciclurile următoare de tratament. Este posibil să nu puteți observa diferența dintre doza administrată prin perfuzie în prima săptămână a primului ciclu și doza crescută administrată prin perfuzie pentru restul primului ciclu și pentru ciclurile următoare.

Dacă aveţi leucemie limfoblastică acută minimă reziduală, iar greutatea dumneavoastră corporală este mai mare de sau egală cu 45 kilograme, doza dumneavoastră de BLINCYTO va fi de 28 micrograme pe zi pentru toate ciclurile de tratament. Dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mică de 45 kilograme, doza pe care pompa va fi setată să o perfuzeze este de 15 microgramе/m^2/zi, în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră, pentru toate ciclurile de tratament.

Dacă aveți leucemie limfoblastică acută și vi se administrează BLINCYTO ca parte a terapiei de consolidare, iar greutatea dumneavoastră corporală este mai mare de sau egală cu 45 kilograme, doza dumneavoastră de BLINCYTO va fi de 28 micrograme pe zi pentru toate ciclurile de tratament. Dacă greutatea dumneavoastră corporală este mai mică de 45 kilograme, doza pe care pompa va fi setată să o perfuzeze este de 15 microgramе/m^2/zi, în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră, pentru toate ciclurile de tratament.

Medicamente administrate înaintea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO

Înainte de tratamentul cu BLINCYTO, vi se vor administra alte medicamente (premedicaţie) pentru ameliorarea reacţiilor cauzate de perfuzie şi a altor reacţii adverse posibile. Acestea pot include corticosteroizi (de exemplu dexametazonă).

Înainte de şi în timpul tratamentului cu BLINCYTO, este posibil să vi se administreze chimioterapie prin injecţie intratecală (injecţie în spaţiul care înconjoară măduva spinării şi creierul) pentru a ajuta la prevenirea recidivei la nivelul sistemului nervos central a leucemiei acute limfoblastice. Dacă aveţi întrebări cu privire la tratamentul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Cateterul pentru perfuzie

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

Pompa de perfuzie şi tubul de perfuzie intravenoasă

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

Contactaţi imediat medicul sau asistenta dacă:
- există o problemă cu pompa sau alarma sonoră a acesteia s-a declanşat
- punga de perfuzie se goleşte înainte de momentul stabilit pentru schimbarea acesteia
- dacă pompa de perfuzie se opreşte în mod neaşteptat. Nu încercaţi să reporniţi pompa.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveţi oricare dintre următoarele reacţii adverse sau combinaţii ale acestora:
- senzaţie de frig, frisoane, febră, bătăi rapide ale inimii, scăderea tensiunii arteriale, dureri musculare, senzaţie de oboseală, tuse, dificultăţi de respiraţie, confuzie, roşeaţă, tumefieri sau secreţii în zona afectată sau la locul perfuziei - acestea pot fi semne de infecţie.
- evenimente neurologice: tremurături (tremor), confuzie, tulburări ale funcţiei cerebrale (encefalopatie), dificultăţi în comunicare (afazie), crize epileptice (convulsii).
- febră, tumefieri, frisoane, scăderea sau creşterea tensiunii arteriale şi lichid în plămâni, care ar putea deveni severe - acestea pot fi semne ale unui aşa-numit sindrom de eliberare de citokine.
- dacă aveţi durere de stomac severă şi persistentă, cu sau fără greaţă şi vărsături, care pot fi simptome ale unei afecţiuni grave şi potenţial letale cunoscută ca pancreatită (inflamaţia pancreasului).

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

Alte reacţii adverse includ:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- infecţii la nivel sanguin cu bacterii, virusuri, sau alte tipuri de infecţii
- scăderea valorilor anumitor globule albe sanguine, asociată sau nu cu febră (neutropenie (febrilă), leucopenie), scăderea valorilor globulelor roşii sanguine, scăderea valorilor plachetelor sanguine
- febră, tumefiere, frisoane, scăderea sau creşterea tensiunii arteriale şi acumulare de lichid în plămâni, care pot deveni severe (sindromul de eliberare de citokine)
- incapacitate de a dormi, dureri de cap, tremurături (sau tremor). Acestea pot fi simptome ale unor probleme neurologice legate de o afecțiune numită sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS).
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- scăderea tensiunii arteriale
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse

- greaţă, diaree, vărsături, constipaţie, dureri abdominale
- erupție trecătoare pe piele
- durere de spate, durere la nivelul extremităţilor
- febră (pirexie), umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care poate cauza dificultate de a înghiţi sau respira (edem),frisoane
- scăderea valorilor anticorpilor denumiţi „imunoglobuline" care ajută sistemul imun să lupte împotriva infecţiilor (scăderea valorilor de imunoglobuline)
- creşterea valorilor enzimelor hepatice (ALT, AST, GGT)
- reacţiile adverse cauzate de perfuzie pot include respiraţie şuierătoare, înroșirea feței, umflarea feţei, dificultate de a respira, scăderea tensiunii arteriale, creşterea tensiunii arteriale

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- infecţie gravă care poate conduce la insuficienţă de organ, şoc septic sau poate cauza decesul (sepsis)
- infecţie pulmonară (pneumonie)
- infecție fungică
- creşterea numărului de globule albe sanguine (leucocitoză), scăderea valorilor anumitor globule albe sanguine (limfopenie)
- reacţie alergică
- complicaţii care apar după tratamentul împotriva cancerului care determină creşterea valorilor sanguine de potasiu, acid uric şi fosfor şi scăderea valorilor sanguine de calciu (sindrom de liză tumorală)
- stare de confuzie, dezorientare, tulburări ale funcţiei cerebrale (encefalopatie) precum dificultatea de a comunica (afazie), furnicături la nivelul pielii (parestezie), crize epileptice, dificultate de a gândi sau prelucra informaţii, dificultăţi de memorie, dificultate de a controla mișcarea (ataxie), senzaţie de somn (somnolenţă), amorţeală, ameţeală Acestea pot fi simptome ale unor probleme neurologice asociate cu o afecțiune numită sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS).
- probleme ale nervilor care afectează zona capului și gâtului, precum tulburări de vedere, pleoape căzute şi/sau aspectul de mușchi căzuți pe o parte a feţei, dificultăți de auz sau probleme de înghițire (afectarea nervilor cranieni)
- respiraţie şuierătoare sau dificultate de a respira (dispnee), senzaţie de lipsă de aer (insuficienţă respiratorie)
- înroşirea feței
- tuse cu eliminare de secreții
- creştere a valorii de bilirubină din sânge
- dureri osoase
- durere în piept sau alt tip de durere
- valori crescute ale anumitor enzime, inclusiv enzime din sânge
- creştere în greutate

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- activarea în exces a celulelor albe din sânge asociate cu inflamaţia (histiocitoză hemofagocitară)
- umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- febră, umflare, frisoane, scăderea sau creşterea tensiunii arteriale şi acumulare de lichid în plămâni, care pot deveni severe şi pot cauza decesul (cascadă citokinică)
- o afecţiune care determină scurgeri de lichid de la nivelul vaselor sanguine în organism (sindromul extravazării capilare)
- dificultăţi de vorbire și/sau scriere. Acestea pot fi simptome ale unor probleme neurologice legate de o afecțiune numită sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS).

În plus, reacţiile adverse care au apărut mai frecvent la adolescenţi și copii includ:
- scăderea valorilor globulelor roşii sanguine (anemie), scăderea valorilor plachetelor sanguine (trombocitopenie), scăderea valorilor anumitor celule albe sanguine (leucopenie)

- febra (pirexia)
- reacţiile legate de perfuzie pot include umflarea feţei, scăderea tensiunii arteriale, tensiunea arterială ridicată (reacție legată de perfuzie)
- creştere în greutate
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct (vezi detaliile mai jos). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

5. Cum se păstrează BLINCYTO

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

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

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

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

Soluţie diluată (punga de perfuzie preparată):
Dacă punga de perfuzie este schimbată la domiciliu:
- pungile de perfuzie conţinând soluţia perfuzabilă BLINCYTO vă vor fi livrate într-un ambalaj special conținând pachete de răcire.
  - Nu deschideţi ambalajul de transport.
  - Păstraţi ambalajul de transport la temperatura camerei (până la 27°C).
  - Nu păstraţi la frigider sau congelaţi ambalajul de transport.
- Ambalajul de transport va fi deschis de asistenta dumneavoastră şi pungile de perfuzie vor fi păstrate la frigider până la momentul administrării.
- Când sunt păstrate la frigider pungile cu soluţie preparată pentru perfuzie trebuie utilizate în termen de 10 zile.
- După ce soluţia ajunge la temperatura camerei (cel mult 27°C), aceasta va fi perfuzată într-un interval maxim de 96 ore.

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

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine BLINCYTO

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

Cum arată BLINCYTO şi conţinutul ambalajului

BLINCYTO este o pulbere pentru concentrat şi soluţie pentru soluţie perfuzabilă
Fiecare ambalaj cu BLINCYTO conţine:

- 1 flacon din sticlă conţinând o pulbere de culoare albă sau aproape albă.
- 1 flacon din sticlă conţinând o soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Acest prospect a fost revizuit în iunie 2025.

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

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

LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

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

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

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

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

LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

Doza zilnică recomandată este în funcţie de greutatea corporală. Doza recomandată de BLINCYTO pentru pacienţii cu greutate mai mare de sau egală cu 45 kg pe durata fiecărui ciclu de tratament de 4 săptămâni este de 28 µg/zi. Pentru pacienţii cu greutatea mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind SC. Doza recomandată de BLINCYTO pe durata fiecărui ciclu de tratament de 4 săptămâni este de 15 µg/m^2/zi.

LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare la adulţi

Doza zilnică recomandată este în funcţie de greutatea corporală. Doza recomandată de BLINCYTO pentru pacienţii cu greutate mai mare de sau egală cu 45 kg pe durata fiecărui ciclu de tratament de 4 săptămâni este de 28 µg/zi. Pentru pacienţii cu greutatea mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind SC. Doza recomandată de BLINCYTO pe durata fiecărui ciclu de tratament de 4 săptămâni este de 15 µg/m^2/zi.

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

Administraţi soluţia finală BLINCYTO preparată conform instrucţiunilor de pe eticheta farmaciei de pe punga preparată la unul dintre următoarele debite constante ale perfuziei:

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

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

Manipulare aseptică

Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei. Prepararea soluţiei BLINCYTO trebuie:
- să se efectueze în condiţii aseptice de către personal calificat în conformitate cu normele de bună practică privind pregătirea aseptică a preparatelor cu administrare parenterală.
- să fie realizată într-o hotă cu flux laminar sau cabinet de siguranţă biologică luându-se măsuri de precauţie standard pentru manipularea în siguranţă a medicamentelor pentru administrare intravenoasă.

Este foarte important ca instrucţiunile de preparare şi administrare furnizate la acest punct să fie respectate cu stricteţe pentru a se reduce la minimum erorile de medicaţie (inclusiv subdozajul şi supradozajul).

Alte instrucţiuni

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

Prepararea soluţiei perfuzabile

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

Reconstituiţi BLINCYTO cu apă pentru preparate injectabile. Nu reconstituiţi flacoanele de BLINCYTO folosind soluţia (stabilizantă).

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

Reconstituirea BLINCYTO

1. Determinați numărul de flacoane BLINCYTO necesare pentru o doză și durata perfuziei.
2. Cu ajutorul unei seringi, reconstituiţi conţinutul fiecărui flacon de BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind 3 ml de apă pentru preparate injectabile. Direcționați apa spre pereții flaconului de BLINCYTO, nu direct spre pulberea liofilizată.
   - **<u>Nu</u> reconstituiţi BLINCYTO pulbere pentru concentrat folosind soluţia stabilizantă.**
   - După adăugarea apei pentru preparate injectabile la pulberea pentru concentrat, se obţine un volum total de 3,08 ml ce corespunde unei concentraţii finale de BLINCYTO de 12,5 µg/ml.
3. Conţinutul trebuie amestecat uşor pentru a se evita formarea excesivă de spumă.
   - **Nu agitaţi.**
4. Verificaţi vizual soluţia reconstituită pentru a detecta prezenţa eventualelor particule sau modificări de culoare în timpul reconstituirii şi anterior pregătirii pungii de perfuzie. Soluţia rezultată trebuie să fie limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la uşor gălbuie.
   - **Nu utilizaţi soluţia dacă aceasta este tulbure sau s-a precipitat.**

Prepararea pungii de perfuzie BLINCYTO

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

- Recomandare pentru pacienţii cu greutatea corporală mai mare de sau egală cu 45 kg
- Tabelul 2 pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg

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

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

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

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

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)				250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)	
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)				5,5 ml	
Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
24 ore	5 µg/m^2/zi	10 ml/oră	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 ore	15 µg/m^2/zi	10 ml/oră	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)	250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)	5,5 ml

Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
48 ore	5 µg/m^2/zi	5 ml/oră	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 ore	15 µg/m^2/zi	5 ml/oră	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)	250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)	5,5 ml

Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
72 ore	5 µg/m^2/zi	3,3 ml/oră	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 ore	15 µg/m^2/zi	3,3 ml/oră	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

Soluţie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile (volum iniţial)	250 ml (volum uzual cu surplus de 265 până la 275 ml)
Soluția (stabilizantă) (volum fix pentru duratele de perfuzie de 24, 48, 72 și 96 de ore)	5,5 ml

Durata perfuziei	**Doză**	**Debitul perfuziei**	**SC (m^2)***	**Soluţie BLINCYTO reconstituită**	
				Volum	**Flacoane**
96 ore	5 µg/m^2/zi	2,5 ml/oră	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 ore	15 µg/m^2/zi	2,5 ml/oră	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

SC = suprafaţă corporală
*Siguranţa asociată administrării BLINCYTO pentru SC mai mică de 0,4 m^2 nu a fost stabilită.

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

Mod de administrare

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

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

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

Punga de perfuzie trebuie schimbată cel puţin la intervale de 96 de ore de către un cadru medical, pentru menţinerea sterilităţii.

Condiţii de păstrare şi perioadă de valabilitate

Flacoane nedeschise:

5 ani (2°C – 8°C)

Soluţie reconstituită:

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

Din punct de vedere microbiologic, cu excepţia cazului în care metoda de reconstituire elimină riscurile de contaminare microbiană, soluţia reconstituită trebuie diluată imediat. Dacă nu este diluată imediat, perioadele şi condiţiile de păstrare a soluţiei în uz reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Soluţie diluată (pungă cu soluţie perfuzabilă preparată)

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

Din punct de vedere microbiologic, pungile cu soluţie perfuzabilă preparată trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele şi condiţiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepţia cazului în care diluarea s-a efectuat în condiţii aseptice validate şi controlate.