PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát a roztok pro infuzní roztok.

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

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

Přípravek BLINCYTO je indikován jako monoterapie v rámci konsolidační léčby dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

Při léčbě ALL z prekurzorů B buněk se v konsolidační fázi doporučuje hospitalizace v prvních 3 dnech prvního cyklu a prvních 2 dnech druhého cyklu.

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

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

Dávkování

Relabovaná nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk

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

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

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

Tabulka 1. Doporučené dávkování přípravku BLINCYTO pro relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk

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

Doporučení pro premedikaci a další medikaci

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

U pediatrických pacientů se má podat dexamethason 10 mg/m^2 (maximálně 20 mg) perorálně nebo intravenózně 6 až 12 hodin před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO (1. cyklus, 1. den). Následovat má podání dexamethasonu 5 mg/m^2 perorálně nebo intravenózně během 30 minut před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO (1. cyklus, 1. den).

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

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

Předléčba u pacientů se silnou nádorovou zátěží

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

MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk

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

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

Tabulka 2. Doporučené dávkování přípravku BLINCYTO pro dospělé pacienty s MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk

Tělesná hmotnost	**Léčebný cyklus / léčebné cykly**	
	1.–28. den	**29.–42. den**
45 kg nebo vyšší *(fixní dávka)*	28 µg/den	14denní interval bez léčby
Nižší než 45 kg *(dávka podle BSA)*	15 µg/m^2/den *(maximálně 28 µg/den)*	14denní interval bez léčby

Doporučení pro premedikaci a další medikaci

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

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

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

ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi

Přípravek BLINCYTO se podává jako kontinuální intravenózní infuze konstantní rychlostí pomocí infuzní pumpy. Jeden cyklus léčby je 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze, po kterém následuje 14denní (2týdenní) interval bez léčby. Pacienti mohli dostat až 4 cykly konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO.

Doporučená denní dávka pro dospělé podle tělesné hmotnosti viz tabulka 3. Pacienti s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší dostávají pevnou dávku a u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg se dávka vypočítává podle plochy povrchu těla (BSA).

Tabulka 3. Doporučené dávkování přípravku BLINCYTO pro ALL z prekurzorů B buněk pro dospělé v konsolidační fázi

Tělesná hmotnost	**Konsolidační cykly (cykly 1–4)**	
	1.–28. den	**29.–42. den**
45 kg nebo vyšší *(fixní dávka)*	28 µg/den	14denní interval bez léčby
Nižší než 45 kg *(dávka podle BSA)*	15 µg/m^2/den *(maximálně 28 µg/den)*	14denní interval bez léčby

Vysokorizikový první relaps ALL z prekurzorů B buněk

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

Tabulka 4. Doporučené dávkování přípravku BLINCYTO pro pediatrické pacienty s vysokorizikovým prvním relapsem ALL z prekurzorů B buněk po indukční chemoterapii

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

Doporučení pro premedikaci a další medikaci

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

U pediatrických pacientů má být před první dávkou přípravku BLINCYTO v prvním cyklu a při obnovení infuze po přerušení na 4 nebo více hodin v prvním cyklu podán dexametazon v dávce 5 mg/m^2 (maximálně 20 mg).

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

Úpravy dávky

Je třeba zvážit dočasné nebo trvalé vysazení přípravku BLINCYTO v případě těchto závažných (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) toxicit (viz bod 4.4): syndrom z uvolnění cytokinů,

syndrom nádorového rozpadu, neurologická toxicita, zvýšené hladiny jaterních enzymů a všechny další klinicky významné toxicity.

Jestliže přerušení léčby po nežádoucím účinku netrvá déle než 7 dní, pokračujte stejným cyklem do celkové délky infuze 28 dní včetně dní před a po přerušení v daném cyklu. Jestliže přerušení léčby po nežádoucím účinku trvá déle než 7 dní, zahajte nový cyklus. Jestliže úprava toxicity trvá déle než 14 dní, vysaďte BLINCYTO trvale, pokud to není uvedeno jinak v tabulce 5 níže.

Tabulka 5. Doporučení pro zvládání toxicity (kromě ICANS)

Toxicita	**Stupeň***	**Postup u pacientů s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší**	**Postup u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg**
Syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu	Stupeň 3	Přerušte BLINCYTO až do úpravy, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den.	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do úpravy, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m^2/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m^2/den.
	Stupeň 4	Vysaďte BLINCYTO trvale.	Vysaďte BLINCYTO trvale.
Neurologická toxicita (kromě ICANS)	Stupeň 3	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a nejméně po dobu 3 dnů, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den. Před opětovným podáním přípravku premedikujte dexamethasonem v dávce 24 mg. Potom dávku dexamethasonu během 4 dnů postupně snižujte. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 9 µg/den nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, vysaďte BLINCYTO trvale.	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a nejméně po dobu 3 dnů a potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m^2/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m^2/den. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 5 µg/m^2/den, nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, vysaďte BLINCYTO trvale.
	Stupeň 4	Vysaďte BLINCYTO trvale.	Vysaďte BLINCYTO trvale.
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Stupeň 3	Je-li zvýšení klinicky významné, přerušte podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den.	Je-li zvýšení klinicky významné, přerušte podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná), potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m^2/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m^2/den.
	Stupeň 4	Zvažte trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.	Zvažte trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.

Toxicita	Stupeň*	Postup u pacientů s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší	Postup u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg
Jiné klinicky významné (podle určení ošetřujícího lékaře) nežádoucí účinky	Stupeň 3	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den.	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná), potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m^2/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m^2/den.
	Stupeň 4	Zvažte trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.	Zvažte trvalé vysazení přípravku BLINCYTO.

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

Tabulka 6. Doporučení pro léčbu syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Stupeň[a]	Projevující se příznaky[b]	Postup
Stupeň 1	Skóre ICE 7–9[c] *Skóre CAPD 1–8** nebo snížená úroveň vědomí[d]: spontánní probuzení.	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 20 mg dexamethasonu 1–3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem pro další vyšetření a léčbu. Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. *Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg:* Zvažte léčbu dexamethasonem v dávce až 8 mg/dávka, až 3 dávky podané během 24 hodin. *Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg:* Zvažte léčbu dexamethasonem v celkové denní dávce až 0,2–0,4 mg/kg/den (až do maximální dávky 24 mg/den).

Stupeň[a]	Projevující se příznaky[b]	Postup
Stupeň 2	Skóre ICE 3–6[c] *Skóre CAPD 1–8** nebo snížená úroveň vědomí[d]: probouzení hlasem.	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO. Podávejte dexamethason: *U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg:* Podávejte dexamethason v dávce 8 mg/dávka, až 3 dávky/den (maximálně 24 mg/den) po dobu až 2 dnů nebo do odeznění příhody, podle toho, co nastane dříve. *U pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg:* Podávejte dexamethason v celkové denní dávce nejméně 0,2–0,4 mg/kg/den (maximálně 24 mg za den) rozdělené do 3 dávek po dobu až 2 dnů nebo do odeznění příhody, podle toho, co nastane dříve. Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty pro další vyšetření a léčbu. Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. *Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg:* Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 20 mg dexamethasonu 1–3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. *Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg:* Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m^2/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m^2/den. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 5 mg/m^2 dexamethasonu (maximální dávka 20 mg) 1–3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu.

Stupeň[a]	Projevující se příznaky[b]	Postup
Stupeň 3	Skóre ICE 0–2[c] *CAPD ≥ 9* nebo snížená úroveň vědomí[d]: • probouzí se pouzepo taktilním stimulu, nebo epileptické záchvaty[d], buď: • jakýkoli klinický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které ustoupí po intervenci, nebo zvýšený intrakraniální tlak: • fokální/lokální edém při neurozobrazovacích metodách vyšetření[d]	Přerušte podávání přípravku BLINCYTO. Podávejte dexamethason: *U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg:* Podávejte dexamethason v dávce 8 mg/dávka, 3 dávky/den (maximálně 24 mg/den), dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. *U pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg:* Podávejte dexamethason v celkové denní dávce nejméně 0,2–0,4 mg/kg/den (maximálně 24 mg za den), dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty pro další vyšetření a léčbu. Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. *Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg:* Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 20 mg dexamethasonu 1–3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 9 µg/den nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, přípravek BLINCYTO trvale vysaďte. *Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg:* Přerušte podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m^2/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m^2/den. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 5 mg/m^2 dexamethasonu (maximálně 20 mg/den) 1–3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 5 µg/m^2/den nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, přípravek BLINCYTO trvale vysaďte. *Postup u všech pacientů* Pokud se vyskytne více než jeden záchvat, vysaďte přípravek BLINCYTO trvale.

Stupeň[a]	Projevující se příznaky[b]	Postup
Stupeň 4	Skóre ICE 0[c] *Nelze provést CAPD** nebo snížená úroveň vědomí[d], buď: • pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktické stimuly, nebo • stupor či kóma, nebo záchvaty[d], buď: • život ohrožující dlouhotrvající záchvat (> 5 minut), nebo • opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu na výchozí úroveň mezi nimi, nebo motorické nálezy[d]: • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, nebo zvýšený intrakraniální tlak / cerebrální edém[d], se známkami/příznaky, jako jsou: • difuzní edém mozku na neurozobrazovacích metodách vyšetření nebo • decerebrační či dekortikační držení těla nebo • paréza VI. kraniálního nervu nebo • edém papily nebo • Cushingova trias	Přípravek BLINCYTO trvale vysaďte. Podávejte dexamethason: *U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg:* Podávejte dexamethason v dávce 8 mg/dávka, 3 dávky/den, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. Alternativně zvažte podání methylprednisolonu 1 000 mg denně intravenózně po dobu 3 dnů; postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. *U pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg:* Podávejte dexamethason v celkové denní dávce nejméně 0,2–0,4 mg/kg/den, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. Alternativně zvažte podání methylprednisolonu 30 mg/kg/den (maximálně 1 000 mg/den) v rozdělených dávkách intravenózně po dobu 3 dnů; postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty pro další vyšetření a léčbu. Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči.

U pacientů ve věku ≥ 12 let použijte skóre *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (ICE; encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami).
U pacientů ve věku < 12 let použijte nástroj *Cornell Assessment of Paediatric Delirium* (CAPD; Cornellské hodnocení deliria u dětí). Podrobnosti o hodnocení CAPD naleznete v Lee a kol., 2019.
[a] Na základě klasifikace ICANS podle Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) z roku 2019.
[b] Léčba je určena nejzávažnější příhodou, kterou nelze přičíst žádné jiné příčině.
[c] Pokud lze pacienta probudit a je schopen provést hodnocení ICE, zhodnoťte:
Orientovanost (orientace na rok, měsíc, město, nemocnici = 4 body); Pojmenování (pojmenuje 3 objekty, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík = 3 body); Schopnost plnění příkazů (např. „ukažte mi 2 prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); Psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod); a pozornost (počítejte pozpátku od 100 po deseti = 1 bod). Pokud pacienta nelze probudit a není schopen provést hodnocení ICE (4. stupeň ICANS) = 0 bodů.
[d] Nelze přičíst žádné jiné příčině.

[c] Všechny zmínky o podávání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo ekvivalentní léčivé přípravky.
* Skóre mezi 1–8 může představovat nulové poškození, 1. stupeň nebo 2. stupeň ICANS a musí být kombinováno s klinickým posouzením.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Zkušenosti s přípravkem BLINCYTO u dětí < 1 rok jsou omezené. V současnosti dostupné údaje u dětí jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek BLINCYTO je pro intravenózní podání.

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

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

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

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

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

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

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

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

Výměna infuzního vaku

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Neurologické příhody včetně ICANS

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

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

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

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

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

Pacienti s Downovým syndromem mohou mít v případě léčby přípravkem BLINCYTO vyšší riziko epileptických záchvatů; před zahájením podávání přípravku BLINCYTO zvažte u těchto pacientů profylaxi epileptických záchvatů.

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

Infekce

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

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

Syndrom z uvolnění cytokinů a infuzní reakce

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

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

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

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

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

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

Syndrom nádorového rozpadu

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

V prevenci a léčbě TLS během léčby přípravkem BLINCYTO se mají použít vhodná preventivní opatření včetně razantní hydratace a antihyperurikemické léčby (jako alopurinol nebo rasburikáza), zejména u pacientů s vyšší leukocytózou nebo vysokou nádorovou zátěží. Pacienty je třeba v prvních

48 hodinách po první infuzi pečlivě sledovat z hlediska známek a příznaků TLS včetně funkce ledvin a rovnováhy tekutin. V klinických studiích byl pozorován zvýšený výskyt TLS u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin nebo normální funkcí ledvin. Léčba těchto příhod může vyžadovat buď dočasné přerušení nebo vysazení léčby přípravkem BLINCYTO (viz bod 4.2).

Neutropenie a febrilní neutropenie

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

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

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

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

Pankreatitida

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

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

Leukoencefalopatie včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie

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

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

CD19-negativní relaps

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

Změna linie z ALL na akutní myeloidní leukemii (AML)

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

Imunizace

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

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

Antikoncepce

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

Chyby medikace

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

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

Těhotenství

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a kategorie frekvence. Kategorie frekvence byly stanoveny podle přibližné četnosti výskytu hlášené pro každý nežádoucí účinek

v klinických studiích u pacientů s ALL z prekurzorů B buněk (n = 1 045). U každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedené v sestupném pořadí závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Velmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**
Infekce a infestace	Bakteriální infekce[a, b] Virové infekce[a, b] Infekce – nespecifikované patogeny[a, b]	Sepse Pneumonie Plísňové infekce[a, b]	
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie Anemie[1] Neutropenie[2] Trombocytopenie[3] Leukopenie[4]	Leukocytóza[5] Lymfopenie[6]	Lymfadenopatie Hematofagická histiocytóza
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů[a]	Hypersenzitivita	Cytokinová bouře
Poruchy metabolismu a výživy		Syndrom nádorového rozpadu	
Psychiatrické poruchy[a]	Insomnie[18]	Stav zmatenosti[18] Dezorientace[18]	
Poruchy nervového systému[a]	Bolest hlavy[18] Třes[18]	Encefalopatie[18] Afázie[18] Parestezie[18] Záchvat[18] Kognitivní porucha[18] Zhoršení paměti Závratě[18] Somnolence[18] Hypestezie[18] Porucha kraniálního nervu[b] Ataxie[18] Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)	Porucha řeči[18]
Srdeční poruchy	Tachykardie[7]		
Cévní poruchy	Hypotenze[8] Hypertenze[9]	Zrudnutí	Syndrom kapilárního úniku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Dyspnoe Produktivní kašel Respirační selhání Sípot	Námahová dušnost Akutní respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem Zvracení Zácpa Bolest břicha		Pankreatitida[a]
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinémie[a, 10]	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka[11]		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Bolest končetiny	Bolest kostí	

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie[12] Zimnice Otok[13]	Bolest na hrudi[14] Bolest	
Vyšetření	Zvýšení hladin jaterních enzymů[a, 15] Snížené imunoglobuliny[16]	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí[17]		

[a] Další informace jsou uvedeny v bodě Popis vybraných nežádoucích účinků.
[b] Termíny skupin s vysokou úrovní podle MedDRA (MedDRA verze 23.0).

Příhody, které představují stejný zdravotní stav nebo pojem, byly seskupeny a jsou uváděny jako jediná nežádoucí příhoda v tabulce výše. Termíny relevantní k nežádoucí příhodě jsou uvedeny níže:
[1] Anémie zahrnuje anémii a snížení hemoglobinu.
[2] Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížení počtu neutrofilů.
[3] Trombocytopenie zahrnuje snížení počtu trombocytů a trombocytopenii.
[4] Leukopenie zahrnuje leukopenii a snížení počtu leukocytů.
[5] Leukocytóza zahrnuje leukocytózu a zvýšení počtu leukocytů.
[6] Lymfopenie zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii.
[7] Tachykardie zahrnuje sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii, tachykardii, atriální tachykardii a ventrikulární tachykardii.
[8] Hypotenze zahrnuje pokles krevního tlaku a hypotenzi.
[9] Hypertenze zahrnuje zvýšení krevního tlaku a hypertenzi.
[10] Hyperbilirubinémie zahrnuje zvýšení krevního bilirubinu a hyperbilirubinémii.
[11] Vyrážka zahrnuje erytém, vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, svědivou vyrážku, vyrážku v místě katétru, pustulózní vyrážku, vyrážku na genitálu, papulózní vyrážku a vezikulózní vyrážku.
[12] Pyrexie zahrnuje zvýšení tělesné teploty a pyrexii.
[13] Edém zahrnuje edém kostní dřeně, periorbitální edém, edém víček, edém očí, edém rtů, edém obličeje, lokalizovaný edém, generalizovaný edém, edém, periferní edém, edém v místě infuze, edém ledviny, edém šourku, edém genitálu, plicní edém, edém hrtanu, angioedém, periorální edém a lymfedém.
[14] Bolest na hrudi zahrnuje hrudní diskomfort, bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest hrudníku a nekardiální bolest na hrudi.
[15] Zvýšení hladiny jaterních enzymů zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, zvýšené funkční jaterní testy a zvýšení transamináz.
[16] Snížené hladiny imunoglobulinů zahrnují snížení hladin krevního imunoglobulinu G, snížení imunoglobulinu A v krvi, snížení imunoglobulinu M v krvi, pokles globulinů, hypogamaglobulinémii, hypoglobulinémii a snížené hladiny imunoglobulinů.
[17] Reakce související s infuzí je termínem, který zahrnuje termín reakce související s infuzí a následující příhody vyskytující se během prvních 48 hodin po infuzi a příhody trvající ≤ 2 dny: pyrexie, syndrom uvolnění cytokinů, hypotenze, myalgie, akutní poškození ledvin, hypertenze, vyrážka, tachypnoe, otok obličeje, edém obličeje a erytematózní vyrážka.
[18] Příhody mohou představovat ICANS.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické příhody včetně ICANS

V randomizované klinické studii fáze III (n = 267) a v jednoramenné studii fáze II (n = 189) u pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk léčených přípravkem BLINCYTO se u 66,0 % pacientů vyskytl jeden nebo více neurologických nežádoucích účinků (včetně psychiatrických poruch) postihujících hlavně CNS. Závažné neurologické nežádoucí účinky byly pozorovány u 11,6 % a nežádoucí neurologické účinky stupně ≥ 3 byly pozorovány u 12,1 % pacientů, z nichž nejčastější závažné nežádoucí účinky byly

encefalopatie, třes, afázie a stav zmatenosti. Většina neurologických příhod (80,5 %) byla klinicky reverzibilní a odezněla po přerušení léčby přípravkem BLINCYTO. Medián doby do první příhody byl během prvních 2 týdnů léčby. Jeden případ fatální encefalopatie byl hlášen v dřívější jednoramenné klinické studii fáze II.

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

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

Neurologické příhody byly hlášeny u 61,2 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi, kdy byl přípravek BLINCYTO podáván střídavě s chemoterapií (n = 147). Příhody stupně ≥ 3 a stupně ≥ 4 byly hlášeny u 28,6 %, resp. 2,0 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi.

ICANS, včetně ICANS 3. a vyššího stupně, byly hlášeny v klinických hodnoceních a v rámci zkušeností po uvedení na trh. Nejčastější klinické projevy ICANS byly stavy zmatenosti, afázie, dezorientace, změněný stav vědomí, dysartrie, encefalopatie, záchvaty, změny duševního stavu, somnolence a dysgrafie.

Pozorovaná doba do nástupu ICANS se pohybovala v rozmezí od 0 do 299 dní, přičemž většina případů ICANS se objevila během prvních tří týdnů.

Pro klinický postup u neurologických příhod a ICANS, viz bod 4.2.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem BLINCYTO byly hlášeny život ohrožující nebo fatální (stupeň ≥ 4) virové, bakteriální a plísňové infekce. Kromě toho byly u pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk pozorovány případy reaktivace virové infekce (např. polyomavirová infekce) v klinické studii fáze II. U pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk s počátečním ECOG výkonnostním stavem 2 byl pozorován vyšší výskyt závažných infekcí v porovnání s pacienty s ECOG výkonnostním stavem < 2.

Infekce byly hlášeny u 34,7 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi, kdy byl přípravek BLINCYTO podáván střídavě s chemoterapií (n = 147). Příhody stupně ≥ 3 a stupně ≥ 4 byly hlášeny u 28,6 %, resp. 10,2 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi.

Klinický postup u infekcí viz bod 4.4.

Syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS)

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

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

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

Syndrom z uvolnění cytokinů byl hlášen u 15,6 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi, kdy byl přípravek BLINCYTO podáván střídavě s chemoterapií (n = 147). Příhody stupně ≥ 3 a stupně ≥ 4 byly hlášeny u 4,1 %, resp. 0,7 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi.

Syndrom kapilárního úniku byl pozorován u 1 pacienta v klinické studii fáze II u dospělých pacientů s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk a u 1 pacienta v klinické studii fáze II u dospělých pacientů s MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk. Syndrom kapilárního úniku nebyl pozorován u dospělých pacientů v klinické studii fáze II u pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk. Syndrom kapilárního úniku byl hlášen u 1 pacienta (0,7 %) s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi, kdy byl přípravek BLINCYTO podáván střídavě s chemoterapií (n = 147); příhoda byla stupně 3.

Klinický postup u CRS viz bod 4.4.

Zvýšení hladin jaterních enzymů

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

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

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

Příhody zvýšené hladiny jaterních enzymů byly hlášeny u 15,6 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi, kdy byl přípravek BLINCYTO podáván střídavě s chemoterapií (n = 147). Příhody stupně ≥ 3 a stupně ≥ 4 byly hlášeny u 8,8 %, resp. 2,7 % dospělých pacientů s CD19 pozitivní ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi.

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

Klinický postup u zvýšených jaterních enzymů viz bod 4.4.

Pankreatitida

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

Leukoencefalopatie včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO byla hodnocena u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní Philadelphia chromozom negativní ALL z prekurzorů B buněk ve dvou otevřených studiích: jednoramenné studii fáze I/II (MT103-205) a randomizované, kontrolované studii fáze III (20120215).

Studie MT103-205 byla studie s eskalací/hodnocením dávky u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk v jednoramenné studii fáze I/II s eskalací/hodnocením dávky (MT103-205), ve které bylo 70 pacientů ve věku od 7 měsíců do 17 let léčeno doporučeným režimem dávkování.

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

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

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

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

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

Jiné zvláštní populace

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

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

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

Imunogenita

V klinických studiích s dospělými pacienty s ALL léčenými přípravkem BLINCYTO bylo méně než 2 % pozitivně testováno na protilátky proti blinatumomabu. Z pacientů, u kterých se vytvořily protilátky proti blinatumomabu, měla většina protilátky s *in vitro* neutralizační aktivitou. V klinických studiích u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL léčených blinatumomabem nebyly zjištěny žádné protilátky proti blinatumomabu.

Tvorba protilátek proti blinatumomabu může ovlivnit farmakokinetiku přípravku BLINCYTO.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FX07.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Periferní lymfocyty nebyly u pediatrických pacientů měřeny.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Philadelphia chromozom negativní relabovaná nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk

V klinických studiích fáze II a fáze III popsaných níže byl přípravek BLINCYTO podáván celkem 456 pacientům ve věku ≥ 18 let s relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk.

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

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě přípravkem BLINCYTO nebo k 1 ze 4 předem určených, zkoušejícím lékařem vybraných páteřních režimů chemoterapie v rámci SOC. Randomizace byla stratifikována podle věku (< 35 let oproti ≥ 35 let), předchozí záchranné léčbě (ano oproti ne) a předchozí alogenní HSCT (ano oproti ne) podle hodnocení v době podpisu informovaného souhlasu. Demografické a výchozí charakteristiky byly u obou ramen studie vyrovnané (viz tabulka 7).

Tabulka 7. Demografické a výchozí charakteristiky v klinické studii fáze III (TOWER)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 271)	SOC chemoterapie (n = 134)
Věk		
Medián, roky (minimální, maximální)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Průměr, roky (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 let, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Předchozí záchranná léčba	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)
Předchozí alogenní HSCT	94 (34,7)	46 (34,3)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 271)	SOC chemoterapie (n = 134)
ECOG stav – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refrakterní stav – n (%)		
Primárně refrakterní	46 (17,0)	27 (20,1)
Refrakterní k záchranné léčbě	87 (32,1)	34 (25,4)
Maximální počet centrálních/lokálních blastů v kostní dřeni – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

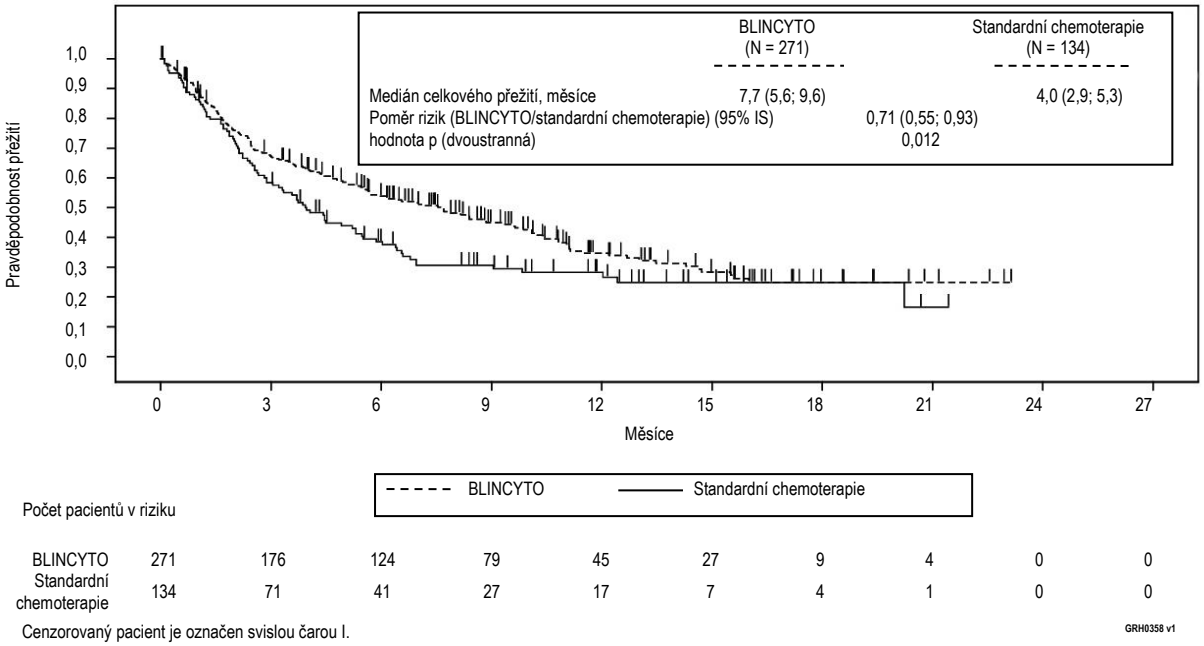
alogenní HSCT = alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk
SOC = standardní péče

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

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

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

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití



Tabulka 8. Výsledky účinnosti u pacientů ≥ 18 let s relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk s Philadelphia negativním chromozomem (TOWER)

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

	BLINCYTO (n = 271)	SOC chemoterapie (n = 134)
Doba do alogenní HSCT u CR/CRh*/CRi respondentů Medián doby do sledované události [95% IS] (KM odhad)	11,3 měsíce (5,2; NE) (n = 119)	3,6 měsíce (2,3; 7,2) (n = 33)
100denní úmrtnost po alogenní HSCT		
n/N (%), [95% IS]	4/38; 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12; 0,0 % (0,0; NE)

[a] CR byla definovaná jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/µl a absolutní počet neutrofilů [ANC] > 1 000/µl).
[b] CRh* (úplná remise s částečnou hematologickou úpravou) byla definovaná jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 50 000/µl a ANC > 500/µl).
[c] CRi (úplná remise s neúplnou hematologickou úpravou) byla definovaná jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a neúplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/µl nebo ANC > 1 000/µl).
[d] Doba EFS byla vypočtena z doby od randomizace do doby posouzení nemoci ukazující na relaps po dosažení CR/CRh*/CRi nebo do úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Subjekty, které nedosáhly CR/CRh*/CRi během 12 týdnů od zahájení léčby, jsou považovány za selhání léčby a trvání EFS bylo u nich počítáno jako 1 den.
[e] Odpověď MRD (minimální reziduální nemoc) byla definovaná jako MRD při vyšetření PCR nebo průtokovou cytometrií $< 1 \times 10^{-4}$.
[f] Pacienti, kteří dosáhli CR/CRh*/CRi a měli hodnotitelné posouzení MRD po výchozím stavu.

Kvalita života v souvislosti se zdravím

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

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

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

Primární cílový parametr byl výskyt úplné remise/úplné remise s částečnou hematologickou úpravou (CR/CRh*) během 2 léčebných cyklů s přípravkem BLINCYTO. Celkem osmdesát jedna pacientů ze 189 (42,9 %) dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů. Většina odpovědí (64 z 81) se vyskytla v 1. léčebném cyklu. U populace starších pacientů (≥ 65 let) dosáhlo 11 z 25 pacientů

(44,0 %) CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů (viz bod 4.8 pro bezpečnost u starších pacientů). Čtyři pacienti dosáhli CR během konsolidačních cyklů, takže kumulativní výskyt CR byl 35,4 % (67/189; 95% IS: 28,6 % - 42,7 %). Třicet dva ze 189 (17 %) pacientů podstoupilo alogenní HSCT v CR/CRh* navozené léčbou přípravkem BLINCYTO (viz tabulka 9).

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 18 let s Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk (MT103-211)

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

[1] CR byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/mikrolitr a absolutní počet neutrofilů [ANC] > 1 000/mikrolitr).
[2] CRh* byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 50 000/mikrolitr a ANC > 500/mikrolitr).
[3] Hypoplastická nebo aplastická kostní dřeň bez blastů byla definována jako blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, bez průkazu nemoci, nedostatečná úprava periferního krevního obrazu:(trombocyty ≤ 50 000/mikrolitr a/nebo ANC ≤ 500/mikrolitr.
[4] Částečná remise byla definována jako blasty v kostní dřeni 6 % až 25 % spolu s nejméně 50% snížením oproti výchozí hodnotě.
[5] Relaps byl definován jako hematologický relaps (blastů v kostní dřeni více než 5 % po CR) nebo extramedulární relaps.

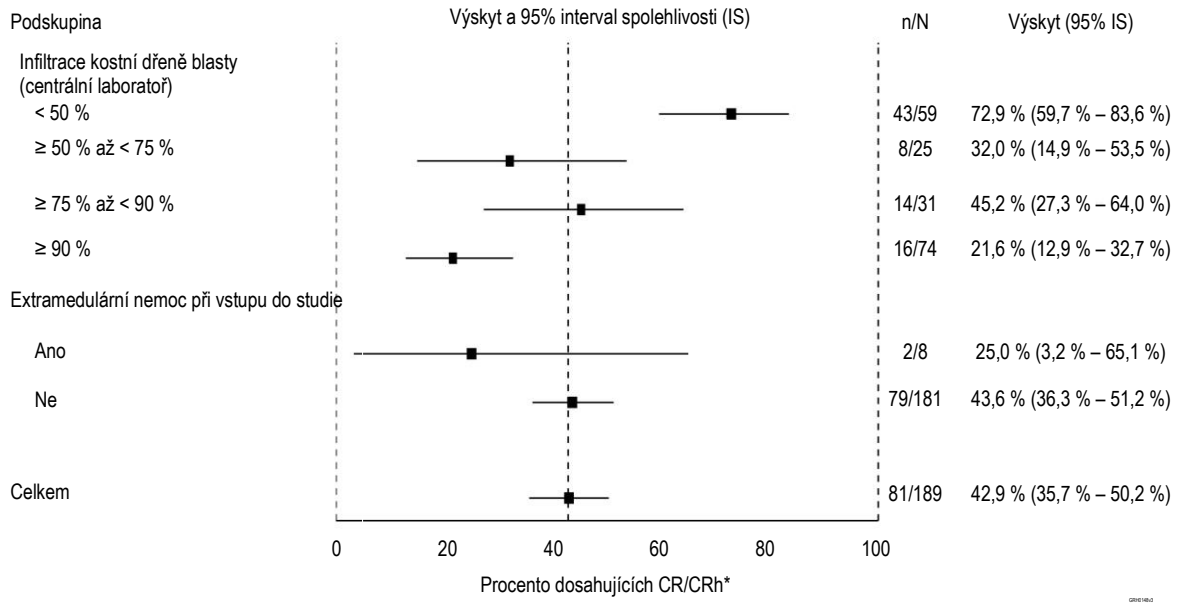
V předem specifikované explorativní analýze 60 ze 73 hodnotitelných pacientů s MRD CR/CRh* (82,2 %) mělo rovněž odpověď MRD (definovanou jako MRD pomocí PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

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

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

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

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



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

Existují pouze omezená data u pacientů s pozdním prvním relapsem ALL z prekurzorů B buněk definovaným jako relaps po více než 12 měsíců trvající remisi nebo po více než 12 měsících od HSCT během první remise. V klinických studiích fáze II 88,9 % (8/9) pacientů s pozdním prvním relapsem, dle definice v jednotlivých studiích, dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 cyklů léčby, 62,5 % (6/9) pacientů dosáhlo odpovědi MRD a 37,5 % (3/9) pacientů podstoupilo alogenní HSCT po léčbě přípravkem BLINCYTO. Medián celkového přežití (OS) byl 17,7 měsíce (95% IS: 3,1 – nelze odhadnout).

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

Philadelphia chromozom pozitivní relabovaná nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk u dospělých pacientů

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

Přípravek BLINCYTO byl podáván v kontinuální intravenózní infuzi. V prvním cyklu byla úvodní dávka 9 µg/den v týdnu 1 a poté 28 µg/den po zbylé 3 týdny. Dávka 28 µg/den byla podávána v druhém cyklu a v následujících cyklech počínaje dnem 1 každého cyklu. V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Léčená populace zahrnovala 45 pacientů, kteří dostali alespoň 1 infuzi přípravku BLINCYTO; průměrný počet léčebných cyklů u pacienta byl 2,2 (demografické údaje pacientů a výchozí charakteristiky viz tabulka 10).

Tabulka 10. Demografické údaje a výchozí charakteristiky v klinické studii fáze II (ALCANTARA)

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

[a] Počet pacientů, u nichž selhal ponatinib = 23 (51,1 %)
[b] Alogenní HSCT = alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk
[c] Hodnoceno centrálně

Primárním cílovým parametrem byl výskyt CR/CRh* během 2 cyklů léčby přípravkem BLINCYTO. Šestnáct ze 45 (35,6 %) pacientů dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů. Ze 16 pacientů s CR/CRh* v prvních 2 cyklech, 12 ze 14 (85,7 %) pacientů s CR a 2 ze 2 (100 %) pacientů s CRh* také dosáhlo úplné odpovědi MRD (viz tabulka 11).

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

Tabulka 11. Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 18 let s Philadelphia chromozom pozitivní relabovanou nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) z prekurzorů B buněk (ALCANTARA)

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

	n = 45
Medián přežití bez relapsu[g] (RFS) pro CR/CRh* [95% IS]	6,7 měsíce [4,4 až NE[h]]
Medián celkového přežití [95% IS]	7,1 měsíce [5,6 až NE[h]]

[a] CR byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/mikrolitr a absolutní počet neutrofilů [ANC] > 1 000/mikrolitr).
[b] CRh* byla definována jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 50 000/mikrolitr a ANC > 500/mikrolitr).
[c] CRi (úplná remise s neúplnou hematologickou úpravou) byla definovaná jako ≤ 5 % blastů v kostní dřeni, bez průkazu nemoci a neúplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/mikrolitr nebo ANC > 1 000/mikrolitr).
[d] Hypoplastická nebo aplastická kostní dřeň bez blastů byla definována jako blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, bez průkazu nemoci, nedostatečná úprava periferního krevního obrazu: (trombocyty ≤ 50 000/mikrolitr a/nebo ANC ≤ 500/mikrolitr.
[e] Částečná remise byla definována jako 6 % až 25 % blastů v kostní dřeni spolu s nejméně 50% snížením oproti výchozí hodnotě.
[f] Kompletní odpověď MRD byla definována jako absence detekovatelné MRD potvrzené v testu s minimální citlivostí 10^{-4}
[g] Relaps byl definován jako hematologický relaps (blastů v kostní dřeni více než 5 % po CR) nebo extramedulární relaps.
[h] NE = nehodnotitelné.

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

Účinky léčby v hodnotitelných podskupinách (např. stav mutace, počet předchozích TKI, předchozí stav HSCT a relaps bez předchozí HSCT) byly obecně v souladu s výsledky v celkové populaci. Pacienti s mutací T315I, jinými mutacemi nebo dalšími cytogenetickými abnormalitami reagovali ve stejné míře ve srovnání s těmi, kteří tyto mutace nebo abnormality neměli.

MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO u dospělých pacientů s MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk byla hodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze II (BLAST). Vhodní pacienti byli ve věku ≥ 18 let bez předchozí HSCT, dostali alespoň 3 série standardní ALL indukční léčby, byli v úplné hematologické remisi (definováno jako < 5 % blastů v kostní dřeni, absolutní počet neutrofilů ≥ 1 000/mikrolitr, trombocyty ≥ 50 000/mikrolitr a hladina hemoglobinu ≥ 9 g/dl) a prodělali molekulární selhání nebo molekulární relaps (definováno jako MRD ≥ 10^{-3}), viz tabulka 12. Stav MRD při screeningu byl stanoven z aspirací kostní dřeně za použití průtokové cytometrie nebo polymerázové řetězové reakce (PCR) při minimální citlivosti 10^{-4} na základě hodnocení lokálního pracoviště. Centrální laboratoř následně potvrdila hladiny MRD pomocí PCR. Závěrečná interpretace výsledků MRD vycházela z pokynů konsorcia EuroMRD.

Tabulka 12. Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii MRD (BLAST)

Charakteristika	BLINCYTO (n = 116)
Věk	
Medián, roky (minimální, maximální)	45 (18, 76)
Průměr, roky (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 let, n (%)	15 (12,9)

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

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

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

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi MRD během jednoho cyklu léčby přípravkem BLINCYTO. Osmdesát osm ze 113 (77,9 %) hodnotitelných pacientů dosáhlo po jednom cyklu léčby kompletní odpovědi MRD; viz tabulka 13. Dva subjekty dosáhly kompletní odpovědi MRD s jedním dalším cyklem přípravku BLINCYTO. Míra odpovědí MRD podle věku a hladiny MRD ve výchozích podskupinách odpovídala výsledkům v celkové populaci. Hodnota RFS u pacientů s Philadelphia chromozom negativní ALL z prekurzorů B buněk po 18 měsících, cenzorovaná při HSCT nebo po chemoterapii s přípravkem BLINCYTO, byla 54 % (33 %, 70 %). Hodnota RFS po 18 měsících, necenzorovaná při HSCT nebo po chemoterapii s přípravkem BLINCYTO, byla 53 % (44 %, 62 %).

Tabulka 13. Výsledky účinnosti u pacientů ≥ 18 let s MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk (BLAST)

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

[a] Kompletní odpověď MRD byla definována jako absence detekovatelné MRD potvrzené v testu s minimální citlivostí 10^{-4}.
[b] Sto třináct pacientů (97,4 %, 113/116) bylo zařazeno do úplného souboru analýz primárních cílových parametrů.

ALL z prekurzorů B buněk v konsolidační fázi

Účinnost přípravku BLINCYTO v konsolidační fázi léčby ALL z prekurzorů B buněk u dospělých a pediatrických pacientů byla hodnocena ve studii E1910 a ve studii 20120215. Výsledky účinnosti ze

studie E1910 jsou popsány níže a studie u pediatrických a mladých dospělých pacientů jsou popsány v části pediatrická populace.

Ve studii E1910 (20129152) byla hodnocena bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO v randomizované, kontrolované studii fáze III u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom negativní ALL z prekurzorů B buněk. Způsobilí pacienti podstoupili indukční chemoterapii. Po indukci pokračovali pacienti v hematologické kompletní remisi (CR) nebo CR s neúplnou úpravou periferního krevního obrazu (CRi) ve studii a dostávali intenzifikační chemoterapii. Po intenzifikační léčbě bylo 286 pacientů randomizováno nebo přiřazeno k léčbě přípravkem BLINCYTO střídavě s konsolidační chemoterapií (n = 152) nebo k léčbě samotnou standardní (SOC) konsolidační chemoterapií (n = 134). Chemoterapeutické režimy použité ve studii E1910 vycházely z protokolu UKALL12/ECOG2993. V každém rameni byla podávána udržovací léčba v celkové délce trvání 2,5 roku od zahájení intenzifikace. Randomizace byla stratifikována podle stavu MRD (MRD negativita definována jako $< 1 \times 10^{-4}$), věku (< 55 let versus ≥ 55 let), stavu CD20, užívání rituximabu a záměru podstoupit alogenní transplantaci kmenových buněk (SCT).

Hodnocená léčba v rameni s přípravkem BLINCYTO sestávala ze 4 cyklů blinatumomabu a 4 cyklů chemoterapie v následujícím pořadí. Zahrnovala 2 cykly přípravku BLINCYTO (každý cyklus se skládal z 28 µg/den přípravku BLINCYTO podávaného kontinuální intravenózní infuzí po dobu 28 dní s 14denním intervalem bez léčby mezi cykly) následované 3 cykly konsolidační chemoterapie, třetí cyklus přípravku BLINCYTO následovaný dalším cyklem konsolidační chemoterapie a poté čtvrtý cyklus přípravku BLINCYTO. V post-hoc analýze u pacientů, kteří nedostali HSCT, bylo pozorováno numericky vyšší OS u pacientů, kteří dostali 4 cykly oproti 1–2 cyklům přípravku BLINCYTO v první linii konsolidace. Pacienti dostali v průměru 3,04 cyklu přípravku BLINCYTO. Pokud pacient přistoupil k alogenní SCT, bylo důrazně doporučeno, aby pacienti randomizovaní k blinatumomabu absolvovali oba cykly léčby blinatumomabem předtím, než přistoupí k alogenní SCT. V rameni SOC studie byly podány 4 cykly konsolidační chemoterapie. Pacienti v každém rameni dostávali stejný počet cyklů a dávek konsolidační chemoterapie. Pacienti, kteří byli randomizováni do ramene SOC, mohli přímo podstoupit alogenní SCT nebo konsolidační chemoterapii.

Základní demografické údaje a charakteristiky byly v obou léčebných ramenech podobné. Demografické údaje a charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14. Demografické údaje a charakteristiky (E1910)

Charakteristika	**Rameno s přípravkem BLINCYTO (n = 152)**		**Rameno s SOC[a] (n = 134)**	
	MRD pozitivní (n = 40)	**MRD negativní (n = 112)**	**MRD pozitivní (n = 22)**	**MRD negativní (n = 112)**
Věk				
Průměr, roky (minimální, maximální)	49,6 (30; 69)		50,2 (30; 70)	
Muži, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Rasa, n (%)				
Americký indián nebo aljašský domorodec	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asijská	4 (2,6)		2 (1,5)	
Černá (nebo Afroameričan)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispánská (nebo latinskoamerická)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Havajský domorodec nebo jiný původní obyvatel tichomořských ostrovů	1 (0,7)		0 (0,0)	
Bílá	117 (77,0)		110 (82,1)	
Příjemce alogenní SCT[b], n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	

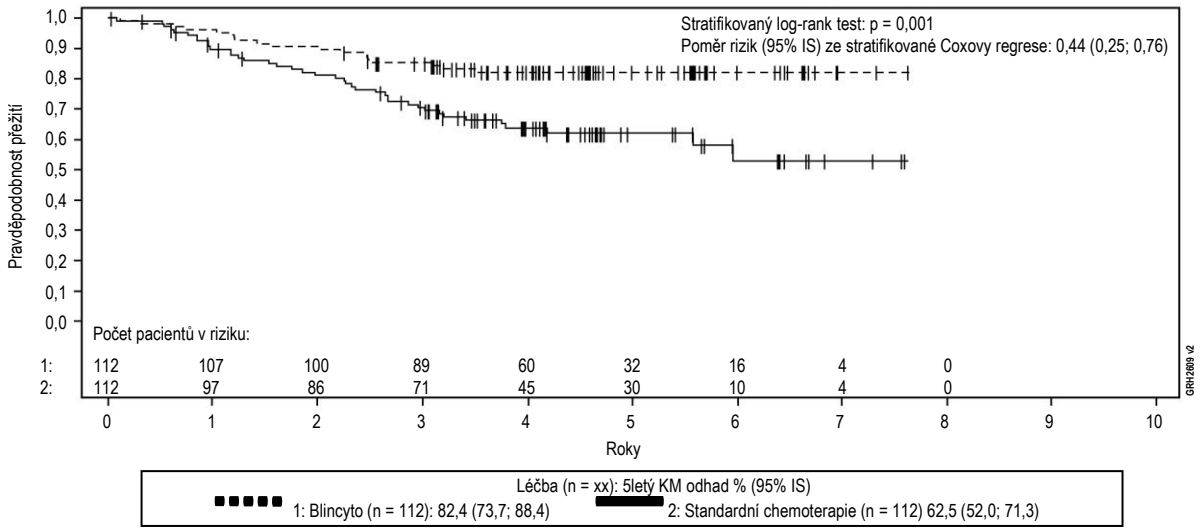
Charakteristika	Rameno s přípravkem BLINCYTO (n = 152)		Rameno s SOC[a] (n = 134)	
	MRD pozitivní (n = 40)	MRD negativní (n = 112)	MRD pozitivní (n = 22)	MRD negativní (n = 112)
Průměrný počet cyklů podání přípravku BLINCYTO u pacientů, kteří dostali alogenní SCT[b], n (cykly)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Průměrný počet cyklů podání přípravku BLINCYTO u pacientů, kteří nedostali alogenní SCT[b], n (cykly)	21 (2,90)	89 (3,30)		

[a] SOC = standardní péče
[b] alogenní SCT = alogenní transplantace kmenových buněk

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS) u pacientů, kteří byli MRD negativní. Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez relapsu (RFS) u pacientů, kteří byli MRD negativní, OS a RFS u pacientů, kteří byli MRD pozitivní.

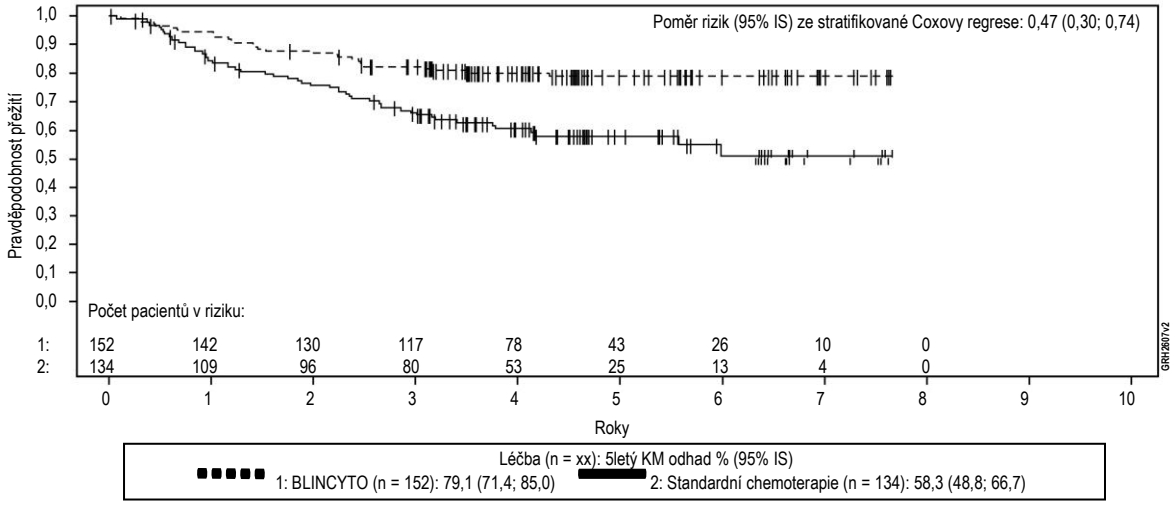
Studie prokázala zlepšení OS a RFS. V tabulce 15 jsou uvedeny stratifikované poměry rizik a Kaplanovy-Meierovy odhady pro OS a RFS u pacientů, kteří byli MRD negativní, MRD pozitivní a u všech pacientů dohromady bez ohledu na stav MRD. Kaplanův-Meierův graf pro OS u pacientů, kteří byli MRD negativní, je uveden na obrázku 3. Kaplanův-Meierův graf pro OS všech pacientů dohromady bez ohledu na stav MRD je uveden na obrázku 4.

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů, kteří byli při randomizaci (před zahájením konsolidace) MRD negativní (E1910)



SOC = standardní péče, KM = Kaplan-Meier, IS = interval spolehlivosti, n = počet pacientů v analytickém souboru, cenzorování označeno svislým sloupcem.

Obrázek 4. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití kombinující pacienty, kteří byli MRD pozitivní a MRD negativní při randomizaci (před zahájením konsolidace) (E1910)



SOC = standardní péče, KM = Kaplan-Meier, IS = interval spolehlivosti, n = počet pacientů v analytickém souboru, cenzorování označeno svislým sloupcem.

Tabulka 15. Celkové přežití a přežití bez relapsu u MRD negativních a MRD pozitivních pacientů (E1910)

	Rameno s přípravkem BLINCYTO	**Rameno s SOC**
MRD negativní		
Počet pacientů	112	112
Medián doby následného sledování (roky)[a, b]	4,5	4,5
Celková doba přežití		
5letý Kaplanův-Meierův odhad (%) [95% IS]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Poměr rizik [95% IS][c]	0,44 [0,25; 0,76]	
p-hodnota	0,003	
Doba přežití bez relapsu		
5letý Kaplanův-Meierův odhad (%) [95% IS]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Poměr rizik [95% IS][d]	0,53 [0,32; 0,88]	
MRD pozitivní		
Počet pacientů	40	22
Medián doby následného sledování (roky)[e, b]	4,6	5,0
Celková doba přežití		
5letý Kaplanův-Meierův odhad (%) [95% IS]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Poměr rizik [95% IS][f]	0,40 [0,14; 1,12]	
Doba přežití bez relapsu		
5letý Kaplanův-Meierův odhad (%) [95% IS]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Poměr rizik [95% IS][g]	0,37 [0,13; 1,03]	

	Rameno s přípravkem BLINCYTO	Rameno s SOC
Kombinace MRD negativní a MRD pozitivní		
Počet pacientů	152	134
Medián doby následného sledování (roky)[a, b, e]	4,5	4,5
Celková doba přežití		
5letý Kaplanův-Meierův odhad (%) [95% IS]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Poměr rizik [95% IS][f]	0,47 [0,30; 0,74]	
Doba přežití bez relapsu		
5letý Kaplanův-Meierův odhad (%) [95% IS]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Poměr rizik [95% IS][g]	0,53 [0,35; 0,81]	

Úplný analyzovaný soubor zahrnuje všechny randomizované nebo přiřazené pacienty, kteří jsou po indukční a intenzifikační chemoterapii centrálně vyhodnoceni jako MRD negativní nebo MRD pozitivní. IS = interval spolehlivosti Přežití bez relapsu (RFS) se počítá od okamžiku randomizace nebo registrace do relapsu nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Celkové přežití (OS) se počítá od okamžiku randomizace nebo registrace do úmrtí z jakékoli příčiny.
MRD pozitivní definovaná jako hodnota MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$ a MRD negativní definovaná jako hodnota MRD $< 1 \times 10^{-4}$.
[a] Roky se počítají jako počet dnů od data randomizace do data události/cenzorování, vydělený 365,25.
[b] Doba do cenzorování měří dobu následného sledování vypočtenou obrácením ukazatele stavu pro cenzorování a události.
[c] Odhady poměru rizik jsou získány ze stratifikovaného Coxova regresního modelu. Poměr rizik < 1,0 znamená nižší průměrnou míru úmrtí a delší přežití pacientů v rameni s přípravkem BLINCYTO ve srovnání s pacienty v rameni s SOC.
[d] Odhady poměru rizik jsou získány ze stratifikovaného Coxova regresního modelu. Poměr rizik < 1,0 znamená nižší průměrnou četnost příhod a delší přežití bez relapsu u pacientů v rameni s přípravkem BLINCYTO ve srovnání s pacienty v rameni s SOC.
[e] Roky se počítají jako počet dní od data randomizace nebo registrace do data události/cenzorování, vydělený 365,25.
[f] Odhady poměru rizik jsou získány ze stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik. Poměr rizik < 1,0 znamená nižší průměrnou míru úmrtí a delší přežití pacientů v rameni s přípravkem BLINCYTO ve srovnání s pacienty v rameni s SOC.
[g] Odhady poměru rizik jsou získány ze stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik. Poměr rizik < 1,0 znamená nižší průměrnou četnost příhod a delší přežití bez relapsu u pacientů v rameni s přípravkem BLINCYTO ve srovnání s pacienty v rameni s SOC.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BLINCYTO byla stanovena u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní Philadelphia chromozom negativní ALL z prekurzorů B buněk, ve dvou otevřených studiích: jednoramenné studii fáze I/II (MT103-205) a randomizované, kontrolované studii fáze III (20120215).

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

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k přípravku BLINCYTO, nebo třetí sérii standardní konsolidační chemoterapie (vysokoriziková konsolidace 3, HC3). Pacienti v rameni s přípravkem BLINCYTO dostávali jeden cyklus přípravku BLINCYTO ve formě kontinuální intravenózní infuze v dávce 15 μg/m^2/den po dobu 4 týdnů (maximální denní dávka neměla překročit 28 μg/den).

V případě nežádoucích účinků byla možná úprava dávky. Randomizace byla stratifikována podle věku (< 1 rok, 1 až 9 let a > 9 let), stavu kostní dřeně stanoveného na konci druhé série konsolidační chemoterapie a stavu MRD stanoveného na konci indukce (blasty < 5 % s úrovní MRD < 10^{-3}, blasty < 5 % s úrovní MRD ≥ 10^{-3} a blasty ≥ 5 % a < 25 %). Demografické a výchozí charakteristiky byly u obou ramen studie vyrovnané (viz tabulka 16). Žádný subjekt neměl předchozí HSCT.

Tabulka 16. Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii 20120215

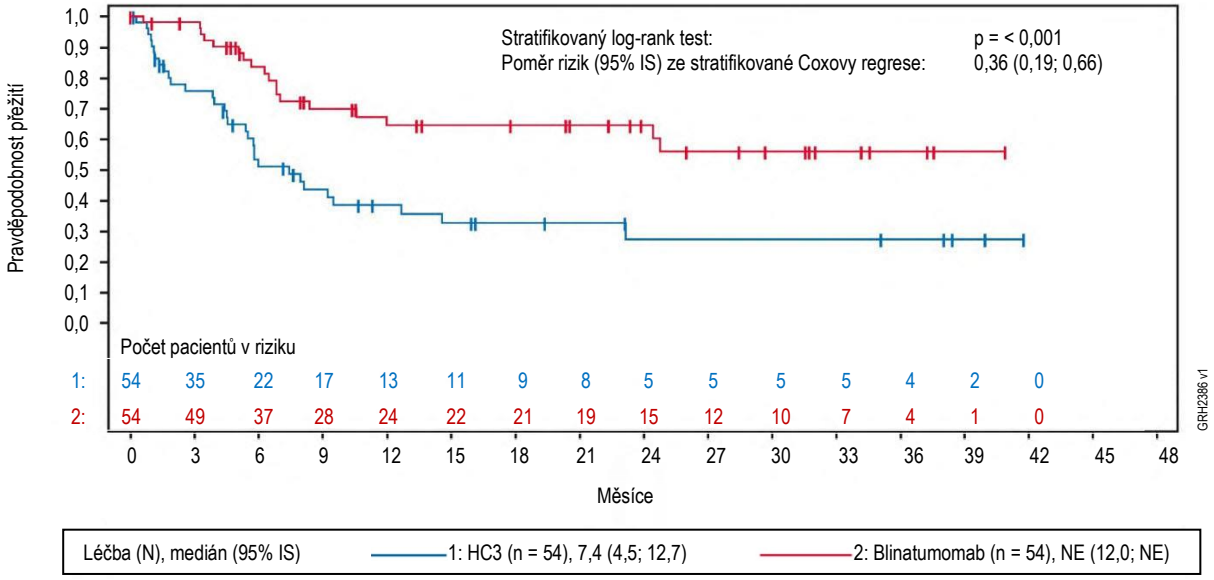
Charakteristiky	BLINCYTO (n = 54)	Standardní chemoterapie (n = 54)
Věk, n (%)		
< 1 rok	0 (0,0)	0 (0,0)
1 až 9 let	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 až 18 let	15 (27,8)	16 (29,6)
Muži, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasa, n (%)		
Americký indián nebo aljašský domorodec	0 (0,0)	0 (0,0)
Asijská	1 (1,9)	3 (5,6)
Černá (nebo Afroameričan)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havajský domorodec nebo jiný původní obyvatel tichomořských ostrovů	0 (0,0)	0 (0,0)
Jiná	3 (5,6)	5 (9,3)
Bílá	50 (92,6)	43 (79,6)
Výskyt a typ jakékoli genetické abnormality, n (%)		
Ne	34 (63,0)	29 (53,7)
Ano	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/přeskupení MLL	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Jiná	9 (16,7)	10 (18,5)
Extramedulární onemocnění při relapsu, n (%)		
Ne	44 (81,5)	40 (74,1)
Ano	10 (18,5)	14 (25,9)
Cytomorfologie, n (%)		
Blasty < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasty ≥ 5 % a < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasty ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Nehodnotitelné	0 (0,0)	1 (1,9)
Hodnota MRD PCR, n (%)		
≥ 10^{-4}	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10^{-4}	20 (37,0)	22 (40,7)
Čas od první diagnózy do relapsu (měsíc), n (%)		
< 18 měsíců	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 měsíců a ≤ 30 měsíců	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 měsíců	3 (5,6)	4 (7,4)

n = počet pacientů v analytickém souboru; n = počet pacientů s pozorovanými údaji; MRD = minimální reziduální onemocnění; PCR = polymerázová řetězová reakce.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez události (EFS, event-free survival). Studie prokázala statisticky významné zlepšení EFS u pacientů léčených přípravkem BLINCYTO ve srovnání se standardní konsolidační chemoterapií. Účinky léčby v podskupinách (např. věk, nádorová

zátěž/úroveň MRD, doba od první diagnózy do relapsu) byly obecně konzistentní s výsledky v celkové populaci. Výsledky účinnosti z primární analýzy ze studie 20120215 viz obrázek 5 a tabulka 17.

Obrázek 5. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez sledované událostí



IS = interval spolehlivost, HC3 = vysokoriziková konsolidace 3, n = počet pacientů v analytickém souboru, NE = nehodnotitelné.

Tabulka 17. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s vysokorizikovým prvním relapsem ALL z prekurzorů B buněk (20120215)

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

Poznámka: Výsledky účinnosti z primární analýzy (mezní hodnota údajů ze dne 17. července 2019).
[a] Doba EFS byla vypočítána od doby randomizace do data relapsu nebo nádorové zátěže ≥ 5 % a < 25 % blastů po dosažení úplné remise (CR), nedosažení CR na konci léčby, sekundární malignity nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve.
[b] NE = nehodnotitelné
[c] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu.
[d] Aktualizovaný poměr rizik pro OS (mezní hodnota údajů ze dne 14. září 2020) byl 0,33 (95% IS: 0,15 až 0,72).
[e] Hodnota p byla odvozena ze stratifikovaného log-rank testu.
[f] Cílový parametr nebyl formálně testován. Hodnota p nebyla upravena z důvodu multiplicity.
[g] Odpověď MRD (minimální reziduální nemoc) byla definovaná jako MRD při vyšetření PCR < 1 x 10^{-4}.
[h] n1: počet pacientů, kteří dosáhli odpovědi MRD po výchozí MRD ≥ 10^{-4} nebo < 10^{-4}; n2: počet hodnocených pacientů.
[i] Hodnota p byla odvozena z testu Cochran Mantel Haenszela.

Celkový medián doby následného sledování pro EFS byl 51,9 měsíce (95% IS: 47,2; 62,1).
U pacientů, kteří dostávali standardní konsolidační chemoterapii (HC3), byl 5letý Kaplanův-Meierův odhad EFS 27,6 % (95% IS: 16,2; 40,3) ve srovnání s 57,8 % (95% IS: 42,5; 70,4) u pacientů, kteří dostávali přípravek BLINCYTO, a poměr rizik (95% IS) byl 0,35 (0,20; 0,61).

Medián doby následného sledování pro OS byl 55,2 měsíce pro celkovou populaci a byl u léčebných ramen podobný. 5letý Kaplanův-Meierův odhad OS byl 41,4 % (95% IS: 26,3 až 55,9) v rameni s chemoterapií (HC3) a 78,4 % (95% IS: 64,2 až 87,4) v rameni s přípravkem BLINCYTO a poměr rizik (95% IS) byl 0,33 (0,16; 0,66). Medián doby do transplantace byl 1,7 měsíce (rozsah: 1 až 4 měsíce) v rameni s chemoterapií HC3 a 1,9 měsíce (rozsah: 1 až 3 měsíce) v rameni s přípravkem BLINCYTO.

Numericky vyšší výskyt alogenní HSCT po výchozím stavu byl hlášen v rameni s přípravkem BLINCYTO ve srovnání s ramenem s chemoterapií HC3; 82,5 % pacientů (47 z 57) v rameni s chemoterapií HC3 a 94,4 % pacientů (51 z 54) v rameni s přípravkem BLINCYTO. V rameni s chemoterapií HC3 dostalo transplantát 39 z 57 pacientů (68,4 %), kteří byli v úplné remisi, zatímco v rameni s přípravkem BLINCYTO dostalo transplantát 51 z 54 pacientů (94,4 %), kteří byli v úplné remisi.

V době 100 dní po transplantaci dosáhla míra mortality 3,9 % (95% IS: 1,0 až 14,8) v rameni s přípravkem BLINCYTO a 5,1 % (95% IS: 1,3 až 19,0) v rameni s chemoterapií (HC3). Kaplanův-Meierův medián doby do úmrtí byl 1 558,0 dní v rameni s chemoterapií HC3 (95% IS: 431,0 dní až NE) a nebyl dosažen v rameni s blinatumomabem (95% IS: NE; NE).

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

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

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

Dvacet pacientů ze 70 (28,6 %) dosáhlo CR/CRh* během prvních 2 léčebných cyklů, z toho 17 odpovědí z 20 (85 %) se vyskytlo v 1. léčebném cyklu. Čtyři pacienti dosáhli M1 u kostní dřeně, ale nesplnili kritéria obnovení periferního krevního obrazu pro CR nebo CRh*. Jedenáct z 20 pacientů (55 %), kteří dosáhli CR/CRh*, dostalo alogenní HSCT. Poměr CR/CRh* u pacientů mladších 2 let byl 40,0 % (4/10), u pacientů 2 až 6 let byl 30,0 % (6/20); a u pacientů ve věku od 7 do 17 let byl 25,0 % (10/40). Tři pacienti ve věku < 1 rok, kteří byli rezistentní k předchozí léčbě a bez předchozí alloHSCT, podstoupili jeden cyklus s přípravkem BLINCYTO v dávce 5–15 µg/m^2/den. Žádný ze 3 pacientů < 1 rok nedosáhl CR/CRh*, 1 pacient měl progresivní onemocnění (OS 2,3 měsíce) a 2 byli non-respondéři (OS 1,1 měsíce a 8,7 měsíců). Typ nežádoucích účinků pozorovaných u kojenců byl podobný nežádoucím účinkům pozorovaným u celkové pediatrické populace. Tabulka 18 uvádí výsledky účinnosti.

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

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

[a] CR byla definovaná jako dřeň M1 (≤ 5 % blastů v kostní dření), bez průkazu cirkulujících blastů nebo extramedulární propagace a úplná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 100 000/mikrolitr a absolutní počet neutrofilů [ANC] > 1 000/mikrolitr) a bez relapsu během 28 dnů.
[b] CRh* byla definována jako dřeň M1 (≤ 5 % blastů v kostní dřeni), bez průkazu cirkulujících blastů nebo extramedulární propagace a částečná úprava periferního krevního obrazu (trombocyty > 50 000/mikrolitr a ANC > 500/mikrolitr) a bez relapsu během 28 dnů.
[c] Kompletní odpověď MRD. Žádný detekovatelný výskyt leukemických buněk buď pomocí PCR, nebo průtokovou cytometrií.
[d] n1: počet pacientů, kteří dosáhli MRD odpovědi a příslušného stavu remise; n2: počet pacientů, kteří dosáhli příslušného stavu remise. Jeden respondér CR/CRh* s chybějícími MRD daty byl považován za MRD nonrespondéra.
[e] Relaps byl definován jako hematologický relaps (více než 25 % blastů v kostní dřeni po CR) nebo extramedulární relaps.
[f] Zahrnuti jsou pouze pacienti s HSCT v remisi CR/CRh* (bez antileukemických přípravků používaných před HSCT).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika blinatumomabu u dospělých pacientů se v dávkovacím rozmezí od 5 do 90 µg/m^2/den (ekvivalent přibližně 9-162 µg/den) jeví jako lineární. Po kontinuální infuzi byly sérové koncentrace v ustáleném stavu (C_{ss}) dosaženy v průběhu jednoho dne a zůstaly dále stabilní. Vzestup průměrných hodnot C_{ss} byl v testovaném dávkovacím rozmezí přibližně proporcionální. V klinických dávkách 9 µg/den a 28 µg/den použitých při léčbě relabované nebo refrakterní ALL byla průměrná C_{ss} (SD) 228 (356) pg/ml při podávání nižší dávky a 616 (537) pg/ml při podávání vyšší dávky. Farmakokinetika blinatumomabu u pacientů s MRD pozitivní ALL z prekurzorů B buněk byly stejné jako u pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL. Farmakokinetika blinatumomabu v konsolidační fázi u dospělých pacientů s ALL z prekurzorů B buněk, včetně pacientů s nově diagnostikovanou ALL a prvním relapsem ALL, byla podobná jako u dospělých pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL.

Distribuce

Odhadovaný průměrný distribuční objem (SD) na základě terminální fáze (V_z) byl 5,27 (4,37) litru při kontinuálním podávání intravenózních infuzí s blinatumomabem.

Biotransformace

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

Eliminace

Odhadovaná průměrná systémová clearance (SD) při kontinuální intravenózní infuzi u pacientů léčených blinatumomabem v klinických studiích byla 3,10 (2,94) litrů/hod. Průměrný poločas (SD) byl 2,20 (1,34) hod. Při testovaných klinických dávkách se do moče vylučovalo pouze zanedbatelné množství blinatumomabu.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice blinatumomabu v závislosti na věku, pohlaví, rase, etnickém původu, stavu Philadelphia chromozomu nebo lehké (celkový bilirubin ≤ horní hranice normálních hodnot [ULN] a AST > ULN nebo celkový bilirubin > 1 až 1,5 × ULN a jakékoli AST) či středně těžké poruše funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až 3 × ULN a jakékoli AST). Plocha povrchu těla (0,4 až 2,9 m^2) ovlivňuje farmakokinetiku blinatumomabu, což podporuje dávkování podle BSA u pacientů s hmotností < 45 kg.

Porucha funkce ledvin

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

Farmakokinetické analýzy prokázaly přibližně dvojnásobný rozdíl průměrných hodnot clearance blinatumomabu mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Nicméně vzhledem k tomu, že variabilita mezi pacienty byla vysoká (CV% až do 98,4 %) a hodnoty clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin byly v podstatě ve stejném rozmezí jako u pacientů s normální funkcí ledvin, nepředpokládá se klinicky významný dopad funkce ledvin na klinické výsledky. Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku blinatumomabu nebyl studován.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedené žádné formální farmakokinetické studie s blinatumomabem. Vliv poruchy funkce jater na clearance blinatumomabu byl hodnocen pomocí populační farmakokinetické analýzy u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s normální funkcí jater podle kritérií definovaných pracovní skupinou pro orgánové dysfunkce Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA. Mezi pacienty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a pacienty s normální funkcí nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance blinatumomabu. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku blinatumomabu nebyl studován.

Pediatrická populace

Farmakokinetika blinatumomabu u pediatrických pacientů se jeví jako lineární v rozmezí dávek od 5 do 30 µg/m^2/den. U doporučených dávek 5 a 15 µg/m^2/den pro léčbu relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk byly průměrné (SD) koncentrace v rovnovážném stavu (C_{ss}) 162 (179), resp. 533 (392) pg/ml. Odhadovaný průměrný (SD) distribuční objem (V_z), clearance (Cl) a terminální poločas ($t_{1/2,z}$) byly 4,14 (3,32) l/m^2, 1,65 (1,62) l/hod/m^2, resp. 2,14 (1,44) hodiny.

Farmakokinetika blinatumomabu v konsolidační fázi u pediatrických pacientů s ALL z prekurzorů B buněk, včetně pacientů s prvním relapsem ALL z prekurzorů B buněk, byla podobná jako u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL z prekurzorů B buněk.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát trehalosy
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Roztok (stabilizátor)

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

5 let

Rekonstituovaný roztok

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

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

Rozpuštěný roztok (připravený infuzní vak)

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

Z mikrobiologického hlediska se připravené infuzní vaky mají použít okamžitě. Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti

uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aseptická příprava

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

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

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

Další pokyny

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

Příprava infuzního roztoku

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

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

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

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

Rekonstituce přípravku BLINCYTO

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

Příprava infuzního vaku BLINCYTO

U každého infuzního vaku BLINCYTO ověřte předepsanou dávku a dobu trvání infuze.
K minimalizaci chyb **použijte specifické objemy popsané v tabulkách 19 a 20, abyste připravili infuzní vak BLINCYTO**.

- *Tabulka 19 pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší*
- *Tabulka 20 pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg*

1. Použijte infuzní vak předplněný 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který obvykle obsahuje celkový objem 265 až 275 ml.
2. K potažení infuzního vaku asepticky přeneste pomocí stříkačky 5,5 ml roztoku (stabilizátoru) do infuzního vaku. Jemně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna. Zbylý roztok (stabilizátor) vyhoďte.
3. Pomocí injekční stříkačky asepticky přeneste požadovaný objem rekonstituovaného roztoku přípravku BLINCYTO do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a roztok (stabilizátor). Opatrně zamíchejte obsahem vaku, aby se nevytvořila pěna.
   - Specifický objem rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší je uveden v tabulce 19.
   - Specifický objem rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg (dávka založená na BSA) je uveden v tabulce 20.
   - Injekční lahvičku obsahující veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok přípravku BLINCYTO vyhoďte.
4. Z infuzního vaku odstraňte vzduch. Toto je mimořádně důležité při použití ambulantní infuzní pumpy.
5. Za aseptických podmínek připevněte intravenózní set k infuznímu vaku se sterilním 0,2µm in-line filtrem. Přesvědčte se, že infuzní hadičky jsou kompatibilní s infuzní pumpou.
6. **Naplňte intravenózní linku pouze roztokem ve vaku obsahujícím FINÁLNĚ připravený infuzní roztok přípravku BLINCYTO.**
7. Jestliže takto připravený roztok nepoužijete ihned, uchovávejte ho v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Tabulka 19. Pro pacienty s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší: objemy injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku (stabilizátoru) a rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro přidání do infuzního vaku

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

Tabulka 20. Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 45 kg: objemy injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), roztoku (stabilizátoru) a rekonstituovaného přípravku BLINCYTO pro přidání do infuzního vaku

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok (počáteční objem)				250 ml (obvyklé přeplnění 265 až 275 ml)	
Roztok (stabilizátor) (fixní objem po dobu 24, 48, 72 a 96hodinové infuze)				5,5 ml	
Trvání infuze	**Dávka**	**Rychlost infuze**	**BSA (m^2)***	**Rekonstituovaný přípravek BLINCYTO**	
				Objem	**Injekční lahvičky**
24 hodin	5 µg/m^2/den	10 ml/hod.	1,5–1,59	0,7 ml	1
			1,4–1,49	0,66 ml	1
			1,3–1,39	0,61 ml	1
			1,2–1,29	0,56 ml	1
			1,1–1,19	0,52 ml	1
			1–1,09	0,47 ml	1
			0,9–0,99	0,43 ml	1
			0,8–0,89	0,38 ml	1
			0,7–0,79	0,33 ml	1
			0,6–0,69	0,29 ml	1
			0,5–0,59	0,24 ml	1
			0,4–0,49	0,2 ml	1
24 hodin	15 µg/m^2/den	10 ml/hod.	1,5–1,59	2,1 ml	1
			1,4–1,49	2 ml	1
			1,3–1,39	1,8 ml	1
			1,2–1,29	1,7 ml	1
			1,1–1,19	1,6 ml	1
			1–1,09	1,4 ml	1
			0,9–0,99	1,3 ml	1
			0,8–0,89	1,1 ml	1
			0,7–0,79	1 ml	1
			0,6–0,69	0,86 ml	1
			0,5–0,59	0,72 ml	1
			0,4–0,49	0,59 ml	1

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

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

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

BSA = plocha povrchu těla (body surface area)
* Bezpečnost podávání přípravku BLINCYTO v případě BSA nižší než 0,4 m^2 nebyla stanovena.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1047/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

červen 2025

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