

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

BLINCYTO 38,5 mikrogramm por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

38,5 mikrogramm blinatumomabot tartalmaz por injekciós üvegenként.

Injekcióhoz való vízzel történő feloldás után a koncentrátum 12,5 mikrogramm/ml blinatumomabot tartalmaz.

A blinatumomabot rekombináns DNS-technológiával állítják elő kínai hörcsög petefészek sejttenyészetből.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz.

BLINCYTO por (por koncentrátumhoz): Fehér vagy törtfehér por.

(Stabilizáló) oldat: Színtelen vagy halványsárga, tiszta, pH 7,0 kémhatású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A BLINCYTO CD19-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes heveny lymphoblastos leukaemiában (B-ALL-ben) szenvedő felnőtt betegek monoterápiában alkalmazott kezelésére javallott. Philadelphia-kromoszóma-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek kezelésére akkor javallott, ha sikertelen kezelésen estek át legalább 2 tirozinkináz-gátlóval (TKI), és alternatív kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre.

A BLINCYTO Philadelphia-kromoszóma-negatív, CD19-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő, olyan felnőtt betegek monoterápiában alkalmazott kezelésére javallott, akiknél az első vagy második teljes remisszióban az MRD (minimum residual disease, minimális reziduális betegség) nagyobb vagy egyenlő 0,1%-kal.

A BLINCYTO Philadelphia-kromoszóma-negatív, CD19-pozitív, éretlen B-sejtes heveny lymphoblastos leukaemiában (B-ALL-ben) szenvedő, legalább két korábbi terápia után relabáló vagy kezelésre nem reagáló, vagy korábbi, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció után relabáló, 1 éves vagy idősebb gyermekkorú betegek kezelésére javallott monoterápiaként.

A BLINCYTO alkalmazása nagy kockázatú, első relapszusú, Philadelphia-kromoszóma-negatív CD19-pozitív B-ALL-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott monoterápiaként, a konsolidációs kezelés részeként (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a rosszindulatú hematológiai betegségek kezelésében jártas orvosok irányításával kell elkezdni, és nekik kell felügyelniük. A BLINCYTO-val kezelt betegeket el kell látni a betegeknek és gondviselőiknek szóló tájékoztató anyaggal, valamint át kell adni nekik a betegkártyát.

A relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-kezelés megkezdésekor javasolt a betegek hospitalizációja legalább az első ciklus első 9 napjára és a második ciklus első 2 napjára.

A Philadelphia-kromoszóma-negatív, MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL kezelésekor javasolt a betegek hospitalizációja legalább az első ciklus első 3 napjára és a további ciklusok első 2 napjára.

Nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésekor javasolt a betegek hospitalizációja legalább a ciklus első 3 napjára.

Olyan betegeknél, akiknek anamnesisében valamilyen klinikailag releváns központi idegrendszeri kórállapot szerepel, vagy akiknél jelenleg is fennáll ilyen (lásd 4.4 pont), javasolt a hospitalizáció legalább az első ciklus első 14 napjára. A második ciklusban hospitalizáció javasolt legalább 2 napra, és a klinikai döntésnek az első ciklusban tapasztalt BLINCYTO-tolerancián kell alapulnia. Elővigyázatosság szükséges, mivel az első neurológiai események késői eseteit figyelték meg.

Minden további ciklus kezdetén és a kezelés újraindításakor (például, ha legalább 4 órára félbeszakították a kezelést) egészségügyi szakember általi ellenőrzés vagy hospitalizáció javasolt.

Adagolás

Relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL

A relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben szenvedő betegek két ciklus kezelést kaphatnak. Egy kezelési ciklus 28 napig (4 hétig) tartó folyamatos infúziót jelent. Az egyes kezelési ciklusokat 14 napig (2 hétig) tartó kezelésmentes időszak választja el egymástól.

A 2 kezelési ciklus után teljes remissziót (complete remission; CR/CRh*) elérő betegek legfeljebb 3 további ciklus BLINCYTO konszolidációs kezelést kaphatnak, az előny/kockázat egyéni értékelése alapján.

A javasolt napi adag megállapítása a beteg testtömege alapján történik (lásd 1. táblázat). A 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek fix dózist kapnak, míg a 45 kg-nál kevesebb testtömegű betegek esetén a dózist a testfelszín (BSA, body surface area) alapján kell kiszámítani.

1. táblázat A BLINCYTO ajánlott adagja relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL esetén

Beteg testtömege	1. ciklus		További ciklusok		
	1-7. nap	8-28. nap	29-42. nap	1-28. nap	29-42. nap
45 kg-os vagy nagyobb (<i>fix dózis</i>)	9 mikrogramm/nap folyamatos infúzióban	28 mikrogramm/nap folyamatos infúzióban	14 nap kezelésmentes időszak	28 mikrogramm/nap folyamatos infúzióban	14 nap kezelésmentes időszak
45 kg-nál kevesebb (<i>BSA-alapú dózis</i>)	5 mikrogramm/m ² /nap folyamatos infúzióban (<i>a 9 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni</i>)	15 mikrogramm/m ² /nap folyamatos infúzióban (<i>a 28 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni</i>)		15 mikrogramm/m ² /nap folyamatos infúzióban (<i>a 28 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni</i>)	

Nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL

A nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő gyermekek és serdülők 1 ciklus BLINCYTO-kezelésben részesülhetnek az indukció és 2 blokk konszolidációs kemoterápia után. Egy kezelési ciklus 28 napig (4 hétig) tartó folyamatos infúziót jelent. A gyermekek és serdülők testtömeg alapján meghatározott ajánlott napi adagját lásd a 2. táblázatban.

2. táblázat A BLINCYTO ajánlott adagja nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő gyermeknél, az indukciós kemoterápia után

Egy konszolidációs ciklus	45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek (fix dózis)	45 kg-nál kisebb testtömegű betegek (BSA-alapú dózis)
1-28. nap	28 mikrogramm/nap	15 mikrogramm/m ² /nap (28 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni)

Premedikáció és további javaslatok a gyógyszeres kezelést illetően

Felnőtt betegeknél a BLINCYTO-kezelés minden ciklusának megkezdése előtt 1 órával 20 mg dexametazont kell adni intravénásan.

Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a BLINCYTO-kezelés megkezdése előtt 6-12 órával (1. ciklus, 1. nap) 10 mg/m² dexametazont (a 20 mg-ot nem túllépve) kell adni orálisan vagy intravénásan. Ezt 5 mg/m² orálisan vagy intravénásan beadott dexametazonnak kell követnie a BLINCYTO-kezelés megkezdése előtti 30 percen belül (1. ciklus, 1. nap).

Minden kezelési ciklus első 48 órájában a láz csökkentésére lázcsillapító készítmény (például paracetamol) alkalmazása javasolt.

A BLINCYTO-kezelés előtt és alatt intrathecalis kemoterápiás profilaxis javasolt az ALL központi idegrendszeri relapszusának megelőzésére.

A nagy tumortömeggel rendelkező betegek premedikálása

Dexametazonnal kell kezelni azokat a betegeket, akiknél a leukaemiás blastok aránya a csontvelőben $\geq 50\%$, vagy a perifériás vérben a leukaemiás blastok száma meghaladja a 15 000/mikroliter értéket (a dexametazon dózisa legfeljebb 24 mg/nap lehet).

MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL

Ha a Philadelphia-kromoszóma-negatív, MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL kezeléseként felmerül a BLINCYTO alkalmazása, az MRD számszerű értékét hitelesített vizsgálatban, legalább 10⁻⁴-es szenzitivitással meg kell erősíteni (lásd 5.1 pont). Az MRD klinikai tesztelését a választott vizsgálati módszertől függetlenül olyan minősített laboratóriumnak kell végeznie, amely ismeri az adott módszert, és jól bevált módszertani irányelveket követ.

A betegek 1 ciklus indukciós kezelést kaphatnak, amit legfeljebb 3 ciklus további BLINCYTO konszolidációs kezelés követ. A BLINCYTO egyetlen indukciós vagy konszolidációs kezelési ciklusa 28 napig (4 hétig) tartó folyamatos intravénás infúziót jelent, amelyet 14 napig (2 hétig) tartó kezelésmentes időszak követ (összesen 42 nap). A blinatumomabra reagáló betegek többsége az első ciklus után válaszreakciót ér el (lásd 5.1 pont). Ezért az olyan betegeknél, akik nem mutatnak hematológiai és/vagy klinikai javulást az első kezelési ciklus után, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell, hogy milyen lehetséges előnyökkel vagy kockázatokkal jár a kezelés folytatása.

Javasolt adag (legalább 45 kg testtömegű betegeknek):

Kezelési ciklus(ok)	
Indukciós kezelés, 1. ciklus	
1-28. nap	29-42. nap
28 mikrogramm/nap	14 nap kezelésmentes időszak
Konzolidációs kezelés, 2-4. ciklus	
1-28. nap	29-42. nap
28 mikrogramm/nap	14 nap kezelésmentes időszak

Premedikáció és további javaslatok a gyógyszeres kezelést illetően

A BLINCYTO-kezelés minden ciklusának megkezdése előtt 1 órával 100 mg intravénás prednizont vagy azzal egyenértékű gyógyszert (pl. 16 mg dexametazont) kell adni.

Minden kezelési ciklus első 48 órájában a láz csökkentésére lázcsillapító készítmény (például paracetamol) alkalmazása javasolt.

A BLINCYTO-kezelés előtt és alatt az ALL központi idegrendszeri relapszusának megelőzésére intrathecalis kemoterápiás profilaxis javasolt.

Adagmódosítások

Relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben és Philadelphia-kromoszóma-negatív, MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő, BLINCYTO-kezelést kapó betegeknél mérlegelendő a BLINCYTO-kezelés időleges vagy adott esetben végleges leállítása a következő súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) toxicitások jelentkezése esetén (lásd 4.4 pont): citokinfelszabadulási szindróma, tumorlízis-szindróma, neurológiai toxicitás, a májenzimszintek emelkedése vagy bármely más, klinikailag releváns toxicitás.

Ha a kezelés megszakítása mellékhatás jelentkezése miatt legfeljebb 7 napig tart, ugyanazt a ciklust kell folytatni, amíg összesen 28 napon át nem kapja a beteg az infúziót, beleszámítva az adott ciklus megszakítása előtti és utáni kezelési napokat is. Új ciklust kell kezdeni, ha a kezelés megszakítása mellékhatás miatt 7 napnál tovább tart. Véglegesen abba kell hagyni a BLINCYTO-kezelést, ha a toxicitás rendeződéséig több mint 14 nap telik el, kivéve az alábbi táblázatban megadott esetekben.

Toxicitás	Fokozat*	Teendő 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén	Teendő 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén
Citokinfelszabadulási szindróma, tumorlízis-szindróma	3. fokozat	Megszűnéséig meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, majd 9 mikrogramm/nap dózisban újra kell kezdeni. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 28 mikrogramm/nap értékre kell emelni a dózist.	Megszűnéséig meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, majd 5 mikrogramm/m ² /nap dózisban újra kell kezdeni. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 15 mikrogramm/m ² /nap értékre kell emelni a dózist.
	4. fokozat	A BLINCYTO alkalmazását végleg abba kell hagyni.	A BLINCYTO alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Toxicitás	Fokozat*	Teendő 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén	Teendő 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén
Neurológiai toxicitás	Görcsrohamok	Több mint egy convulsio jelentkezése esetén végleg abba kell hagyni a BLINCYTO-kezelést.	Több mint egy convulsio jelentkezése esetén végleg abba kell hagyni a BLINCYTO-kezelést.
	3. fokozat	Amíg nem mérséklődik legalább 1. fokúra (enyhe), illetve legalább 3 napig meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, majd 9 mikrogramm/nap adaggal újra kell indítani. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 28 mikrogramm/nap értékre kell emelni a dózist. Újrakezdés esetén 24 mg dexametazonnal kell premedikálni a beteget. Majd a dexametazon adagját 4 nap alatt fokozatosan csökkenteni kell. Végleg abba kell hagyni a BLINCYTO-kezelést, ha a toxicitás 9 mikrogramm/nap dózisonál jelentkezett, vagy ha megszűnése több mint 7 napot vesz igénybe.	Amíg nem mérséklődik legalább 1. fokúra (enyhe), illetve legalább 3 napig meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, majd 5 mikrogramm/m ² /nap adaggal újra kell indítani. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 15 mikrogramm/m ² /nap értékre kell emelni a dózist. Végleg abba kell hagyni a BLINCYTO-kezelést, ha a toxicitás 5 mikrogramm/m ² /nap dózisonál jelentkezett, vagy ha megszűnése több mint 7 napot vesz igénybe.
	4. fokozat	A BLINCYTO alkalmazását végleg abba kell hagyni.	A BLINCYTO alkalmazását végleg abba kell hagyni.
Magas májenzimsszintek	3. fokozat	Ha klinikailag jelentős, meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, amíg a toxicitás már nem magasabb, mint 1. fokozatú (enyhe), majd 9 mikrogramm/nap adaggal újra kell indítani a kezelést. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 28 mikrogramm/nap értékre kell emelni a dózist.	Ha klinikailag jelentős, meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, amíg a toxicitás már nem magasabb, mint 1. fokozatú (enyhe), majd 5 mikrogramm/m ² /nap adaggal újra kell indítani a kezelést. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 15 mikrogramm/m ² /nap értékre kell emelni a dózist.
	4. fokozat	A BLINCYTO alkalmazásának végleges abbahagyását kell mérlegelni.	A BLINCYTO alkalmazásának végleges abbahagyását kell mérlegelni.

Toxicitás	Fokozat*	Teendő 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén	Teendő 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén
Egyéb, (a kezelőorvos megítélése szerint) klinikailag jelentős mellékhatások	3. fokozat	Meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, amíg a toxicitás már nem magasabb, mint 1. fokozatú (enyhe), majd 9 mikrogramm/nap adaggal újra kell indítani a kezelést. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 28 mikrogramm/nap értékre kell emelni a dózist.	Meg kell szakítani a BLINCYTO-kezelést, amíg a toxicitás nem magasabb, mint 1. fokozatú (enyhe), majd 5 mikrogramm/m ² /nap adaggal újra kell indítani a kezelést. Ha a toxicitás nem tér vissza, 7 nap után 15 mikrogramm/m ² /nap értékre kell emelni a dózist.
	4. fokozat	A BLINCYTO alkalmazásának végleges abbahagyását kell mérlegelni.	A BLINCYTO alkalmazásának végleges abbahagyását kell mérlegelni.

*Az NCI-CTCAE 4.0 verziója alapján (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events). A 3. fokozat a súlyos, a 4. fokozat az életveszélyes mellékhatást jelzi.

Különleges betegcsoportok

Időskorúak

Nincs szükség adagmódosításra idős (65 éves vagy idősebb) betegek esetében, lásd 5.1 pont. Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a BLINCYTO 75 éves vagy idősebb betegeknél való alkalmazását illetően.

Vesekárosodás

A farmakokinetikai elemzések alapján nincsen szükség az adag módosítására enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

A farmakokinetikai elemzések alapján nem várható, hogy a blinatumomab hatást gyakorol a kiindulási májfunkcióra, ezért nincs szükség a kezdőadag módosítására (lásd 5.2 pont). A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát 1 évnél fiatalabb gyermekek esetén nem igazolták. Nincsenek adatok a 7 hónaposnál fiatalabb gyermekekről. A gyermekekről jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található.

Az alkalmazás módja

A BLINCYTO intravénásan alkalmazandó.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére és feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A BLINCYTO-t állandó áramlási sebességű, folyamatos intravénás infúzió formájában, infúziós pumpa segítségével, legfeljebb 96 óra alatt kell beadni. A pumpának programozhatónak, adatzárasnak, nem elasztomernek, valamint riasztóval felszereltnek kell lennie.

Az intravénás szerelék feltöltésének beszámítása miatt és annak biztosítására, hogy a beteg megkapja a teljes BLINCYTO-dózist, az induló térfogat (270 ml) több, mint a betegnek beadott térfogat (240 ml).

Az előkészített BLINCYTO végső infúziós oldatot az elkészített infúziós zsákon elhelyezett gyógyszerári címke utasításainak megfelelően kell beadni, az alábbi állandó infúziós sebességek egyikével:

- 10 ml/óra infúziós sebesség 24 órán át
- 5 ml/óra infúziós sebesség 48 órán át
- 3,3 ml/óra infúziós sebesség 72 órán át
- 2,5 ml/óra infúziós sebesség 96 órán át

Az előkészített BLINCYTO végső infúziós oldatot steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő kapacitással rendelkező, 0,2 mikrométer pórusméretű, beépített filterrel ellátott intravénás szereléken keresztül kell beadni.

Fontos megjegyzés: Tilos a BLINCYTO infúziós szerelék vagy intravénás katéter átmosása különösen az infúziós zsákok cseréjekor. A zsákok cseréjét vagy az infúzió befejezését követő átmosás többledózist eredményezhet, és így szövödményt okozhat. Több lumenű vénás katéteren keresztüli beadáskor a BLINCYTO-t kizárólag külön, erre a célra használt lumenen keresztül szabad beadni.

Az infúzió időtartamát a kezelőorvos az infúziós zsákok cseréjének gyakoriságát és a beteg testtömegét figyelembe véve határozza meg. A BLINCYTO beadott terápiás céldózisa nem változik.

Az infúziós zsák cseréje

Sterilitási okokból legalább 96 óránként egészségügyi szakembernek kell elvégeznie az infúziózsák cseréjét.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Neurológiai események

Neurológiai eseményeket, köztük halálos kimenetelű eseményeket, figyeltek meg. A blinatumomab alkalmazásának megkezdése után megfigyelt 3. (CTCAE 4.0 verzió) vagy magasabb fokozatú (súlyos vagy életveszélyes) neurológiai események a következők voltak: encephalopathia, görcsroham, beszédzavar, tudatzavar, zavartság és dezorientáció, valamint koordinációs- és egyensúlyzavar. Azoknál a betegeknél, akiknél neurológiai eseményeket figyeltek meg, az első neurológiai eseményig eltelt medián idő a kezelés első 2 hetébe esett, és az események többsége a kezelés megszakítása után rendeződött, illetve ritkán a BLINCYTO-kezelés leállításához vezetett.

Idős betegek hajlamosabbak lehetnek súlyos neurológiai eseményekre, mint például kognitív zavarra, encephalopathiára és zavartságra.

Gyakrabban jelentkezett neurológiai esemény (például remegés, szédülés, zavartság, encephalopathia és ataxia) azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében neurológiai panaszok és tünetek (például szédülés, hypaesthesia, hyporeflexia, remegés, dysaesthesia, paraesthesia és memóriazavar) szerepeltek. Ezeknél a betegeknél az első neurológiai eseményig eltelt medián idő a kezelés első ciklusába esett.

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre olyan betegeknél, akiknek anamnesisében valamilyen klinikailag releváns központi idegrendszeri kórállapot szerepel, vagy akiknél jelenleg is fennáll ilyen (például epilepszia, görcsroham, paresis, aphasia, stroke, súlyos agykárosodás, dementia, Parkinson-kór, kisagyi betegség, organikus agyi szindróma és pszichózis), mivel ezek a betegek nem vehettek részt a klinikai vizsgálatokban. Ebben a populációban magasabb lehet a neurológiai események kialakulásának kockázata. A kezelés lehetséges előnyeit gondosan mérlegelni kell a neurológiai események kockázatával szemben, és ezeknél a betegeknél fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor BLINCYTO-t adnak nekik.

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a blinatumomabbal olyan betegek esetében, akik ismerten központi idegrendszert vagy cerebroszpinális folyadékot érintő, aktív ALL-ben szenvednek. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok során kezelték blinatumomabbal ilyen betegeket azt követően, hogy a blastok a központi idegrendszert célzó kezelés (például intrathecalis kemoterápia) hatására eltűntek a liquor cerebroszpinálisból. Ezért a liquor blastmentesítése után elkezdhető a BLINCYTO-kezelés.

A BLINCYTO-kezelés elkezdése előtt javasolt a betegek neurológiai vizsgálata, valamint a kezelés alatti klinikai ellenőrzése a neurológiai események okozta panaszok és tünetek felismerése érdekében (például írásvizsgálattal). A tünetek és panaszok megszűnéséhez szükség lehet a BLINCYTO-kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyására (lásd 4.2 pont). Görcsroham jelentkezése esetén megfelelő antikonvulzív gyógyszerrel (például levetiracetámmal) végzett másodlagos profilaxis javasolt.

Fertőzések

Blinatumomab-kezelésben részesülő betegeknél súlyos, esetenként életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzéseket, ezen belül sepsist, pneumóniát, bacteriaemiát, oportunistá fertőzéseket és a katéter behelyezésének helyén jelentkező fertőzéseket figyeltek meg. A kezelés elkezdésekor 2-es ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státuszú felnőtt betegeknél gyakrabban fordultak elő súlyos fertőzések, mint azoknál a betegeknél, akiknek ECOG teljesítmény státusza < 2 volt. Aktív, nem kontrollált fertőzésben szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a BLINCYTO alkalmazását illetően.

A BLINCYTO-val kezelt betegeknél klinikailag monitorozni kell a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket, és megfelelően kezelni kell őket. A fertőzések kezelése szükségessé teheti a BLINCYTO-terápia átmeneti vagy végleges abbahagyását (lásd 4.2 pont).

Citokinfelszabadulási szindróma és infúziós reakciók

Esetlegesen életveszélyes vagy halálos kimenetelű (≥ 4 . fokozatú) citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome; CRS) előfordulásáról számoltak be BLINCYTO-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A CRS okozta panaszok és tünetek lehetnek az olyan súlyos mellékhatások, mint a láz, gyengeség, fejfájás, hypotonia, emelkedett összbilirubinszint és a hányinger. Ritkán ezek az események a BLINCYTO-kezelés abbahagyásához vezettek. A CRS-esemény jelentkezéséig eltelt medián idő 2 nap volt. A beteget szorosan ellenőrizni kell az ilyen panaszok vagy tünetek felismerése érdekében.

A CRS-sel összefüggésben gyakran jelentkezett disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) és kapilláriszivárgás-szindróma (capillary leak syndrome; CLS; azaz hypotonia, hypoalbuminaemia, oedema és hemokoncentráció) (lásd 4.8 pont). Haladéktalanul kezelni kell azokat a betegeket, akiknél kapilláriszivárgás-szindróma lép fel.

A CRS-sel összefüggésben ritkán haemophagocytás histiocytosis/macrophag aktivációs szindróma (MAS) jelentkezéséről számoltak be.

Az infúziós reakciók klinikailag megkülönböztethetetlenek lehetnek a CRS manifesztációitól (lásd 4.8 pont). Az infúziós reakciók rendszerint gyorsan, az infúzió kezdetétől számított 48 órán belül alakultak ki. Ugyanakkor néhány betegnél az infúziós reakció csak később vagy későbbi ciklusokban jelentkezett. A betegeket szorosan ellenőrizni kell az infúziós reakciók felismerése érdekében, különösen az első és második kezelési ciklus kezdetén, és megfelelő kezelést kell biztosítani számukra. Minden ciklus első 48 órájában a láz csökkentésére lázcsillapító készítmény (például paracetamol) alkalmazása javasolt. A CRS kockázatának csökkentése érdekében fontos, hogy a BLINCYTO-kezelés megkezdése (1. ciklus, 1-7. nap) a 4.2 pontban javasolt kezdő dózissal történjen.

Az ilyen események kezelésénél szükség lehet a BLINCYTO-kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyására (lásd 4.2 pont).

Tumorlízis-szindróma

Esetlegesen életveszélyes vagy végzetes kimenetelű (≥ 4 . fokozatú) tumorlízis-szindróma (TLS) előfordulását figyelték meg BLINCYTO-val kezelt betegeknél.

Megfelelő profilaktikus intézkedéseket, ideértve az agresszív hidrálást és a hyperurikaemia-ellenes kezelést (például allopurinolt vagy razburikázt) kell alkalmazni a TLS megelőzésére és kezelésére a BLINCYTO-kezelés alatt, különösen a magasabb fehérvérsejtszámmal vagy nagyobb tumortömeggel rendelkező betegeknél. A betegeknél szorosan monitorozni kell a TLS okozta panaszokat vagy tüneteket, beleértve a vesefunkció és a folyadék egyensúly ellenőrzését az első infúzió utáni első 48 órában. Klinikai vizsgálatok során a TLS gyakrabban fordult elő közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normál vesefunkciójú betegeknél. Az ilyen események kezelésénél szükség lehet a BLINCYTO-kezelés átmeneti vagy végleges leállítására (lásd 4.2 pont).

Neutropenia és lázas neutropenia

Neutropenia és lázas neutropenia – köztük életveszélyes esetek – kialakulását figyelték meg a BLINCYTO-val kezelt betegeknél. A laboratóriumi paramétereket (a teljesség igénye nélkül beleértve a fehérvérsejtszámot és az abszolút neutrophilszámot) rutinszerűen ellenőrizni kell a BLINCYTO-infúzió alatt, különösen az 1. ciklus első 9 napjában, és az esetleges eltéréseket megfelelően kezelni kell.

Magas májenzimszintek

A BLINCYTO-kezelés folyamán a májenzimek szintjének átmeneti emelkedését figyelték meg. Az események többsége a kezelés indítása utáni első héten jelentkezett, és nem igényelte a BLINCYTO-terápia megszakítását vagy abbahagyását (lásd 4.8 pont).

Ellenőrizni kell a glutamát-piruvát transzamináz (GPT vagy ALT-), glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT vagy AST-), gamma-glutamil-transzferáz (GGT-) és a vér összbilirubinszintjét a BLINCYTO-kezelés kezdete előtt, illetve a kezelés alatt, különösen az első 2 ciklus első 48 órájában. Az ilyen eltérések rendezésekor szükség lehet a BLINCYTO-kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyására (lásd 4.2 pont).

Pancreatitis

Életveszélyes vagy halálos pancreatitist jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően BLINCYTO-t kapó betegeknél. Egyes esetekben a magas dózisú szteroid terápia hozzájárulhatott a pancreatitishoz.

A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a pancreatitis okozta panaszokat és tüneteket. A betegek vizsgálata fizikális vizsgálatot, a szérum amiláz és lipáz laboratóriumi vizsgálatát és hasi képalkotó vizsgálatot, például ultrahangot vagy más, megfelelő diagnosztikai eljárást is magában foglalhat. A pancreatitis kezelésekor szükség lehet a BLINCYTO-kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyására (lásd 4.2 pont).

Leukoencephalopathia, beleértve a progresszív multifokális leukoencephalopathiát is

BLINCYTO-kezelésben részesülő betegeknél leukoencephalopathiára jellemző eltéréseket figyeltek meg a cranialis mágneses rezonancia (MR-) felvételeken, különösen azoknál a betegeknél, akik korábban koponyabesugárzásban és leukaemia-ellenes kemoterápiában részesültek (beleértve a szisztémás, magas dózisú metotrexátot vagy az intrathecalis citarabint). A felvételeken észlelt elváltozások klinikai jelentősége ismeretlen.

Tekintettel arra, hogy fennáll a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kialakulásának veszélye, a betegeknél ellenőrizni kell a kórkép okozta panaszokat és tüneteket. Gyanús események jelentkezése esetén mérlegelendő a neurológiai konzultáció, az agyi MR-vizsgálat, valamint a cerebrospinalis folyadék vizsgálata, lásd 4.8 pont.

CD19-negatív relapszus

CD19-negatív éretlen B-sejtes ALL-t jelentettek BLINCYTO-kezelést kapó, relabáló betegeknél. Különös figyelmet kell fordítani a CD19-expresszió értékelésére a csontvelő tesztelésekor.

Sejtvonalváltás ALL-ről akut myeloid leukaemiára (AML)

ALL-ről AML-re történő sejtvonalváltást ritkán jelentettek BLINCYTO-kezelést kapó, relabáló betegeknél, beleértve azokat is, akiknél nem voltak immunfenotípusos és/vagy citogenetikai rendellenességek a kezdeti diagnózisnál. Az AML fennállását minden relabáló beteg esetében monitorozni kell.

Immunizáció

Nem vizsgálták az élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő immunizáció BLINCYTO-kezelés alatti vagy utáni biztonságosságát. Élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett védőoltás nem javasolt a BLINCYTO-kezelés megkezdése előtti legalább 2 hétben, a kezelés alatt, illetve mindaddig, míg a B-lymphocyták száma az utolsó kezelési ciklus után vissza nem tér a normál tartományba.

Tekintettel arra, hogy a blinatumomab terhesség alatti alkalmazását követően az újszülött B-sejtszáma csökkenhet, az újszülötteknél a B-sejtszám csökkenését monitorozni kell és az élő vírust tartalmazó vakcinával történő oltást el kell halasztani addig, amíg az újszülött B-sejtszáma helyre nem áll (lásd 4.6 pont).

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a BLINCYTO-kezelés alatt és még legalább 48 óráig azt követően (lásd 4.6 pont).

Gyógyszerelési hibák

Gyógyszerelési hibák is előfordultak a BLINCYTO-kezelés során. A gyógyszerelési hibák (így az alul- és túladagolás) minimalizálása érdekében nagyon fontos az elkészítésre (beleértve a feloldást és a hígítást is), valamint a beadásra vonatkozó utasítások pontos betartása (lásd 4.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz egy 24 órás infúzióra vonatkoztatva, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Formális interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Egy emberi májsejtekkel végzett *in vitro* vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a blinatumomab nem befolyásolja a CYP450-enzim aktivitását.

A BLINCYTO a kezelés első napjaiban átmeneti citokinfelszabadulást okoz, mely gátolhatja a CYP450-enzimet. Azoknál a betegeknél, akik szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrát és transzporterszubsztrát gyógyszereket kapnak, rendszeresen ellenőrizni kell a mellékhatásokat (például a warfarin esetében) vagy a gyógyszer-koncentrációt (például a ciklosporin esetében) ezen idő alatt. Szükség esetén módosítani kell az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisait.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a blinatumomab-kezelés alatt és legalább 48 óráig azt követően (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A blinatumomabbal nem végeztek reprodukív toxicitási vizsgálatokat. Egy egereken végzett embryofoetális fejlődési toxicitási vizsgálatban, a murin helyettesítő-molekula átjutott a placentán és nem indukált embryotoxicitást vagy teratogenitást (lásd 5.3 pont). A B- és T-sejtek várható deplécióját észlelték vemhes egereknél, de a hematológiai hatásokat nem vizsgálták a magzatokban.

A blinatumomab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

A blinatumomab alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a kezelés várható előnye ellensúlyozza a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatot.

A blinatumomab terhesség alatti alkalmazása esetén, a készítmény farmakológiai tulajdonságaira való tekintettel, a B-lymphocytaszám csökkenésére lehet számítani az újszülötteknél. Következésképp az újszülöttek B-sejtszám csökkenését monitorozni kell és az élő vírust tartalmazó vakcinával történő oltást el kell halasztani addig, amíg az újszülött B-sejtszáma helyre nem áll (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a blinatumomab vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Farmakológiai tulajdonságai alapján a szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Következésképp, elővigyázatosságból, a szoptatás ellenjavallt a blinatumomab-kezelés alatt és legalább 48 óráig azt követően.

Termékenység

Nem végeztek vizsgálatokat a blinatumomab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére. A 13 hétig tartó, murin helyettesítő-molekulát alkalmazó toxicitási vizsgálatban a készítmény nem volt hatással a hím és nőtény egerek nemi szerveire (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A blinatumomab nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Előfordulhat zavartság és dezorientáció, koordinációs és egyensúlyzavar, görcsroham és tudatzavar (lásd 4.4 pont). A neurológiai események esetleges előfordulása miatt a blinatumomabbal kezelt betegeknek a készítmény alkalmazása alatt tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől, valamint veszélyes foglalkozások és tevékenységek folytatásától, például nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek vezetésétől, illetve kezelésétől. A beteget tájékoztatni kell a neurológiai események jelentkezésének lehetőségéről.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a pontban ismertetett mellékhatásokat prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban azonosították (N = 1045).

A blinatumomab-kezelés alatt esetlegesen előforduló legsúlyosabb mellékhatások a fertőzések (22,6%), neurológiai események (12,2%), a neutropenia/lázás neutropenia (9,1%), a citokinfelzabadulási szindróma (2,7%) és a tumorlízis-szindróma (0,8%).

A leggyakrabban előforduló mellékhatások a láz (70,8%), fertőzések – patogén nem meghatározott (41,4%), infúzióval összefüggő reakciók (33,4%), fejfájás (32,7%), hányinger (23,9%), anaemia (23,3%), thrombocytopenia (21,6%), oedema (21,4%), neutropenia (20,8%), lázas neutropenia (20,4%), hasmenés (19,7%), hányás (19,0%), bőrkiütés (18,0%), megnövekedett májenzimértékek (17,2%), köhögés (15,0%), bakteriális fertőző betegségek (14,1%), remegés (14,1%), citokinfelzabadulási-szindróma (13,8%), leukopenia (13,8%), székrekedés (13,5%), csökkent immunglobulinszintek (13,4%), vírusos fertőző betegségek (13,3%), hypotonia (13,0%), hátfájás (12,5%), hidegrázás (11,7%), hasfájdalom (10,6%), tachycardia (10,6%), álmatlanság (10,4%), végtagfájdalom (10,1%) és gombás fertőző betegségek (9,6%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint rendszerezve kerültek az alábbiakban felsorolásra. Az egyes mellékhatások gyakoriságát prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatokból (N = 1045) származó nyers gyakorisági arányok alapján határozták meg. Az egyes gyakoriság szerinti csoportosításokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Bakteriális fertőzések ^{a, b} Vírusfertőzések ^{a, b} Fertőzések – patogén nem meghatározott ^{a, b}	Sepsis Tüdőgyulladás Gombás fertőzések ^{a, b}	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia Anaemia ¹ Neutropenia ² Thrombocytopenia ³ Leukopenia ⁴	Leukocytosis ⁵ Lymphopenia ⁶	Lymphadenopathia Haematophagias histiocytosis

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Citokinfelszabadulási szindróma ^a	Túlérzékenység	Citokin vihar
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Tumorfélizis-szindróma	
Pszichiátriai kórképek ^a	Álmatlanság	Zavart állapot Tájékozódási zavar	
Idegrendszeri betegségek és tünetek ^a	Fejfájás Remegés	Encephalopathia Aphasia Paraesthesia Görcsroham Kognitív zavar Memóriazavar Szédülés Álmatlanság Hypaesthesia Agyideg rendellenesség ^b Ataxia	Beszédzavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia ⁷		
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia ⁸ Hypertonia ⁹	Kipirosodás	Kapilláriszívárgás-szindróma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Dyspnoe Produktív köhögés Légzési elégtelenség Nehézlégzés	Terheléses dyspnoe Akut légzési elégtelenség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hasmenés Hányás Székrekedés Hasi fájdalom		Pancreatitis ^a
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hyperbilirubinaemia ^{a, 10}	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ¹¹		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás Végtagfájdalom	Csontfájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz ¹² Hidegrázás Oedema ¹³	Mellkasi fájdalom ¹⁴ Fájdalom	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett májenzimértékek ^{a, 15} Csökkent immunglobulinszintek ¹⁶	Testsúlynövekedés Magas alkalikus foszfátáz érték	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók ¹⁷		

^a További információk találhatóak az „Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása” című részben.

^b MedDRA magas szintű csoport kifejezések (MedDRA 23.0. verzió).

Azok az eseményt leíró kifejezések, melyek ugyanazon orvosi fogalmat vagy állapotot fejezik ki, csoportosításra kerültek, és egy mellékhatásként kerültek a fenti táblázatba. A vonatkozó mellékhatásokhoz tartozó kifejezések a következők:

¹ Anaemia - tartalmazza az anaemiát és a csökkent haemoglobin-szintet is.

² Neutropenia – tartalmazza a neutropeniát és az alacsony neutrophilszámot is.

³ Thrombocytopenia – tartalmazza az alacsony vérlemezkeszámot és a thrombocytopeniát is.

⁴ Leukopenia – tartalmazza a leukopeniát és a csökkent fehérvérsejtszámot is.

⁵ Leukocytosis – tartalmazza a leukocytosist és az emelkedett fehérvérsejtszámot is.

⁶ Lymphopenia – tartalmazza az alacsony lymphocytaszámot és a lymphopeniát is.

⁷ Tachycardia – tartalmazza a sinus tachycardiát, a supraventricularis tachycardiát, a tachycardiát, a pitvari tachycardiát és a kamrai tachycardiát is.

⁸ Hypotonia – tartalmazza az alacsony vérnyomást és a hypotoniát is.

⁹ Hypertonia – tartalmazza az emelkedett vérnyomást és a hypertoniát is.

¹⁰ Hyperbilirubinaemia – tartalmazza a vér emelkedett bilirubinszintjét és a hyperbilirubinaemiát is.

¹¹ Bőrkiütés – tartalmazza az erythemát, a bőrkiütést, az erythemás bőrkiütést, a generalizált bőrkiütést, a macularis bőrkiütést, a maculo-papularis bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést, a katéter helyén jelentkező bőrkiütést, a pustularis bőrkiütést, a genitális bőrkiütést, a papularis bőrkiütést és a vesiculosus bőrkiütést is.

¹² Láz – tartalmazza a hőemelkedést és a lázat is.

¹³ Oedema – tartalmazza a csontvelő oedemát, a periorbitalis oedemát, a szemhéj oedemát, a szem oedemát, az ajak oedemát, az arcoedemát, a lokalizált oedemát, a generalizált oedemát, az oedemát, a perifériás oedemát, az infúzió helyén jelentkező oedemát, a veseoedemát, a scrotalis oedemát, a genitális oedemát, a tüdőoedemát, a gégeoedemát, az angiooedemát, a száj körüli oedemát és a lymphoedemát is.

¹⁴ Mellkasi fájdalom - tartalmazza a mellkasi diszkomfortot, a mellkasi fájdalmat, a csont- és izomrendszeri mellkasi fájdalmat és a nem cardialis eredetű mellkasi fájdalmat is.

¹⁵ Emelkedett májenzim értékek – tartalmazza az emelkedett alanin-aminotranszferázszintet, az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszintet, az emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szintet, az emelkedett májenzim értéket, az emelkedett májfunkciót és az emelkedett transzamináz szintet is.

¹⁶ Csökkent immunglobulinszintek – tartalmazza a csökkent immunglobulin G-szintet a vérben, a csökkent immunglobulin A-szintet a vérben, a csökkent immunglobulin M-szintet a vérben, a csökkent globulinszintet, a hypogammaglobulinaemiát, a hypoglobulinaemiát és a csökkent immunglobulinszintet is.

¹⁷ Infúzióval összefüggő reakciók – egy összetett kifejezés, ami magában foglalja az infúzióval összefüggő reakciót és a következő, a beadást követő első 48 órában jelentkező eseményeket, illetve a 2 napig vagy rövidebb ideig tartó eseményeket: láz, citokinfelszabadulási szindróma, hypotonia, myalgia, akut vesekárosodás, hypertonia, bőrkiütés, tachypnoe, arcduzzanat, arcödéma és az erythemas bőrkiütés.

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Neurológiai események

A randomizált III. fázisú klinikai vizsgálatban (N = 267), valamint az egykaros II. fázisú klinikai vizsgálatban BLINCYTO-val kezelt (N = 189), Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek esetében a betegek 66,0%-ánál tapasztaltak egy vagy több, elsődlegesen központi idegrendszert érintő neurológiai mellékhatást (ideértve a pszichiátriai kórképeket is). Súlyos és ≥ 3 . fokozatú neurológiai mellékhatások a betegek 11,6%, illetve 12,1%-ánál fordultak elő, melyek közül a leggyakoribb súlyos mellékhatások az encephalopathia, a remegés, a beszédzavar és a zavartság voltak. A neurológiai események többsége (80,5%-a) klinikailag reverzibilis volt, és megszűnt a BLINCYTO-kezelés megszakítása után. Az első esemény jelentkezéséig eltelt medián idő a kezelés első 2 hetében volt. Egy halálos kimenetelű encephalopathia esetet jelentettek egy korábbi egykaros II. fázisú klinikai vizsgálat során.

Neurológiai eseményeket a Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 62,2%-ánál (N = 45) jelentettek. Súlyos és ≥ 3 . fokozatú neurológiai eseményeket a Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 13,3%-ánál jelentettek.

Neurológiai eseményeket az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 71,5%-ánál (N = 137) jelentettek; a betegek 22,6%-a tapasztalt súlyos eseményeket. ≥ 3 . fokozatú és ≥ 4 . fokozatú eseményeket rendre az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 16,1%-ánál, illetve 2,2%-ánál jelentettek.

A neurológiai események klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Fertőzések

Életveszélyes vagy halálos kimenetelű (≥ 4 . fokozatú) vírus-, baktérium- és gombafertőzések előfordulásáról számoltak be BLINCYTO-val kezelt betegeknél. Ezenkívül vírusfertőzések (például Polyoma [BK]) reaktivációját is megfigyelték a II. fázisú klinikai vizsgálat során a Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknél. A kiinduláskor 2-es ECOG teljesítmény státuszú, Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő súlyos fertőzések, mint azoknál, akiknek ECOG teljesítmény státusza < 2 volt. A fertőzések klinikai ellátására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A randomizált III. fázisú klinikai vizsgálatban (N = 267), valamint az egykaros II. fázisú klinikai vizsgálatban BLINCYTO-val kezelt (N = 189), Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek esetében a betegek 14,7%-a tapasztalt CRS-reakciót. Súlyos CRS-reakciókról számoltak be a betegek 2,4%-ánál, a jelentkezésig eltelt medián idő 2 nap volt.

Citokinfelszabadulási szindróma Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 8,9%-ánál (N = 45) jelentettek; a betegek 2,2%-a tapasztalt súlyos eseményt. Nem jelentettek ≥ 3 . vagy ≥ 4 . fokozatú eseményt.

Citokinfelszabadulási szindrómát az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 2,9%-ánál (N = 137) jelentettek. 3. fokozatú és súlyos eseményeket az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 1,5%-ánál jelentettek. ≥ 4 . fokozatú eseményt nem jelentettek.

Kapilláris szivárgás szindrómát-1 betegnél figyeltek meg a Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegeken végzett II. fázisú klinikai vizsgálatban és az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegeken végzett II. fázisú klinikai vizsgálatban. A II. fázisú klinikai vizsgálatban nem figyeltek meg kapilláris szivárgás-szindrómát a Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében.

A CRS klinikai ellátását illetően lásd a 4.4 pontot.

Magas májenzimszintek

A randomizált III. fázisú klinikai vizsgálatban (N = 267), valamint az egykaros II. fázisú klinikai vizsgálatban BLINCYTO-val kezelt (N = 189), Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek esetében a betegek 22,4%-ánál jelentették a májenzimszintek emelkedését és az ezzel összefüggő panaszokat/tüneteket. A betegek 1,5%-ánál figyeltek meg súlyos, és 13,6%-ánál ≥ 3 . fokozatú mellékhatásokat (például GPT-, GOT- és bilirubinszint emelkedést a vérben). Az első esemény jelentkezéséig eltelt medián idő a BLINCYTO-kezelés megkezdésétől számítva 4 nap volt.

Emelkedett májenzimsszintekkel összefüggő eseményeket a Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 17,8%-ánál (N = 45) jelentettek; a betegek 2,2%-a tapasztalt súlyos eseményeket. $\geq 3.$ és $\geq 4.$ fokozatú eseményeket a Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek rendre 13,3%-ánál, illetve 6,7%-ánál jelentettek.

Magas májenzimsszinttel járó eseményeket az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek 12,4%-ánál (N = 137) jelentettek. $\geq 3.$ és $\geq 4.$ fokozatú eseményeket az MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek rendre 8,0%-ánál, illetve 4,4%-ánál jelentettek.

A májat érintő mellékhatások általában rövid ideig tartottak, és gyorsan megszűntek, gyakran a BLINCYTO-kezelés megszakítás nélküli folytatása mellett.

A magas májenzimsszintek klinikai ellátását illetően lásd a 4.4 pontot.

Pancreatitis

Életveszélyes vagy halálos pancreatitist jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően BLINCYTO-t kapó betegeknél. Az első megjelenésig eltelt medián idő 7,5 nap volt. A pancreatitis kezelésére vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

Leukoencephalopathia, beleértve a progresszív multifokális leukoencephalopathiát

Leukoencephalopathia kialakulásáról számoltak be. A leukoencephalopathiának megfelelő agyi CT-/MR-lelettel rendelkező betegek egyidejűleg súlyos mellékhatásokat tapasztaltak, például zavartságot, remegést, kognitív zavart, encephalopathiát és convulsiót. Bár fennáll a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kialakulásának veszélye, a klinikai vizsgálatokban nem számoltak be igazolt PML esetről.

Gyermekek és serdülők

A BLINCYTO-t relabáló vagy kezelésre nem reagáló, prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermekeknél egy fázis I/II, egykaros dóziszskalációs/-értékeléses vizsgálat (MT103-205) során értékelték, ahol 70, 7 hónap és 17 év közötti korú gyermek beteget kezeltek a javasolt dózisrend szerint.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások a következők voltak: láz (11,4%), lázas neutropenia (11,4%), citokinfelszabadulási szindróma (5,7%), sepsis (4,3%), eszközzel összefüggő fertőzés (4,3%), túladagolás (4,3%), convulsio (2,9%), légzési elégtelenség (2,9%), hypoxia (2,9%), tüdőgyulladás (2,9%) és többszervi elégtelenség (2,9%).

A BLINCYTO-val kezelt gyermekkorú betegeknél a felnőtt betegeknél tapasztalt mellékhatásokhoz hasonló típusú mellékhatások jelentkeztek. A felnőtt populációhoz képest a gyermekgyógyászati populációban gyakrabban (10%-os vagy annál nagyobb különbséggel) megfigyelt mellékhatások a következők voltak: anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, láz, infúzióval összefüggő reakciók, testtömegnövekedés és hypertonia.

A mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a gyermekkorú betegek egyes alcsoportjai között (nem, kor és földrajzi régió).

Az MT103-205 vizsgálatban a javasolt dózisonál nagyobb dózis mellett egy esetben halálos kimenetelű szívelégtelenség jelentkezett életveszélyes citokinfelszabadulási szindróma (CRS) és tumorlízis-szindróma (TLS) során, lásd 4.4 pont.

A BLINCYTO-t nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél is vizsgálták egy randomizált, kontrollos, nyílt elrendezésű III fázisú vizsgálatban (20120215), amelyben 54 1 és 18 év közötti betegnél kezelték a nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-t az ajánlott adaggal. A BLINCYTO biztonságossági profilja a 20120215 vizsgálatban megegyezett a vizsgált, relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében megfigyelttel.

Egyéb különleges betegcsoportok

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a BLINCYTO 75 éves vagy annál idősebb betegeknél való alkalmazását illetően. Általánosságban elmondható, hogy a készítmény biztonságossága hasonló volt az idős (≥ 65 éves) és a 65 évesnél fiatalabb, BLINCYTO-val kezelt betegeknél. Mindamelllett az idős betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő neurológiai események, például kognitív zavarok, encephalopathia és zavartság.

Idős, MRD-pozitív ALL-ben szenvedő, BLINCYTO-val kezelt betegeknél a fiatalabb betegekhez képest nagyobb lehet a kockázata a hypogammaglobulinaemia kialakulásának. Idős betegeknél javasolt az immunglobulinszintek nyomonkövetése a BLINCYTO-kezelés alatt.

A BLINCYTO biztonságosságát súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Immunogenitás

A BLINCYTO-val kezelt, ALL-ben szenvedő felnőtt betegekkal végzett klinikai vizsgálatokban a tesztelt kevesebb mint 3%-a lett blinatumomab-ellenes antitest-pozitív. Közülük 6 betegnek *in vitro* neutralizáló aktivitású blinatumomab-ellenes antitestjei voltak. Blinatumomabbal kezelt, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, ALL-ben szenvedő gyermekkorú betegeknél végzett klinikai vizsgálatban nem észleltek blinatumomab-ellenes antitesteket.

Klinikailag jelentős hatással járó blinatumomab-ellenes antitest képződésének gyanújakor a forgalomba hozatali engedély jogosultjával kell kapcsolatba lépni az antitest-tesztel kapcsolatban. Az elérhetőseket a Betegtájékoztató 6. pontja tartalmazza.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetősegek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolások fordultak elő, többek között egy olyan betegnél, aki a BLINCYTO javasolt terápiás dózisának 133-szorosát kapta rövid idő alatt. A túladagolás következtében fellépő mellékhatások összhangban voltak a javasolt terápiás dózis esetében megfigyelt mellékhatásokkal, és közéjük tartozott a láz, a remegés és a fejfájás. Túladagolás esetén az infúziót átmenetileg le kell állítani, és ellenőrizni kell a beteget. Mérlegelendő a BLINCYTO-kezelés helyes terápiás dózisban való újrakezdése akkor, amikor minden toxicitás megszűnt, és nem korábban mint 12 órával az infúzió megszakítása után (lásd 4.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01FX07.

Hatásmechanizmus

A blinatumomab bispecifikus T-sejt-lefogláló („engager”) molekula, mely specifikusan kötődik a B-sejtvonal eredetű sejtek felszínén expresszálandó CD19-hez és a T-sejtek felszínén expresszálandó CD3-hoz. A T-sejt-receptor- (TCR-) komplexben található CD3, valamint a benignus és malignus B-sejtek felszínén található CD19 összekapcsolásával aktiválja az endogén T-sejteket. A blinatumomab-immunterápia daganatellenes hatása nem függ specifikus TCR-t hordozó T-sejtektől vagy daganatsejtek által kifejezett peptid antigénektől, de poliklonális, és független a célsejteken található humán leukocyta antigén (HLA-) molekuláktól. A blinatumomab citolitikus szinapszis kialakulását segíti elő a T-sejt és a daganatsejt között, proteolitikus enzimeket felszabadítva, melyek mind az osztódó, mint a nyugalmi állapotban lévő célsejteket elpusztítják. A blinatumomab elősegíti a sejtheadhéziós molekulák átmeneti upregulációját, a citolitikus fehérjék képződését, a gyulladáshoz vezető citokinek felszabadulását, valamint a T-sejtek proliferációját és a CD19+ sejtek eliminációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A vizsgált betegeknél egyenletes immunfarmakodinámiás választ figyeltek meg. A 4 hétig tartó folyamatos intravénás infúzió alatt észlelt farmakodinámiás választ a T-sejt-aktiváció és kezdeti redisztribúció, a gyors perifériás B-sejt-depléció és a citokinek szintjének átmeneti emelkedése jellemezte.

A perifériás T-sejt-redisztribúció (azaz a T-sejtek véretek endotheliumához történő kapcsolódása és/vagy azon keresztüli migrációja a szövetbe) a blinatumomab infúzió megkezdése vagy a dózis növelése után következett be. A betegek többségénél a T-sejtek száma kezdetben 1 - 2 napon belül lecsökkent, majd 7 - 14 napon belül visszatért a kiindulási szintre. Néhány betegnél a T-sejtek száma a kiindulási érték fölé emelkedett (T-sejt-expanszió).

A betegek többségénél ≥ 5 mikrogramm/m²/nap vagy ≥ 9 mikrogramm/nap adagok alkalmazása mellett a perifériás B-sejtek száma gyorsan a kimutathatósági szint alá csökkent. Nem figyelték meg a perifériás B-sejtszám rendeződését a kezelési ciklusok közötti 2 hetes kezelésmentes időszakokban. Inkomplett B-sejt-depléció a 0,5 mikrogramm/m²/nap és 1,5 mikrogramm/m²/nap adagok mellett fordult elő, illetve a kezelésre nem reagáló néhány betegnél magasabb dózisok mellett is.

A perifériás lymphocytaszámot a gyermekgyógyászati betegeknél nem vizsgálták.

Megmérték az IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α és IFN- γ szintjét, melyek közül leginkább az IL-6, IL-10 és IFN- γ emelkedett. A citokinek szintjének átmeneti emelkedését figyelték meg a blinatumomab infúzió indítása utáni első 2 napban. A magas citokinszintek 24 - 48 órán belül visszatértek a kiindulási értékre az infúzió alatt. A későbbi kezelési ciklusokban kevesebb betegnél és kisebb intenzitással jelentkezett citokinszint-emelkedés, mint az első kezelési ciklus első 48 órájában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL

Összesen 456, 18 éves vagy idősebb, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen (prekursor) B-sejtes ALL-ben szenvedő beteget kezeltek BLINCYTO-val az alább ismertetett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során.

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát a standard kemoterápiával összehasonlítva egy randomizált, nyílt elrendezésű, többközpontú III. fázisú vizsgálatban (TOWER) értékelték. A vizsgálatra alkalmas betegek 18 évesek vagy idősebbek voltak, és ECOG teljesítmény státuszuk ≤ 2 volt relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben ($> 5\%$ volt a csontvelő blastok aránya és vagy relabáltak valamikor az allogén HSCT után, vagy nem kezelt első relapszusuk volt, ahol az első remisszió hossza < 12 hónap volt vagy nem reagáltak az utolsó kezelésre).

A betegeket 2:1 arányban randomizálták: BLINCYTO-t kaptak, vagy egyet a 4, előre meghatározott, a vizsgálóorvos által választott standard kemoterápiás rezsim közül. A randomizáció rétegzése életkor szerint (< 35 éves versus ≥ 35 éves), korábbi mentő kezelés szerint (volt-e már versus nem volt még) és korábbi alloHSCt szerint (igen versus nem) történt, a beleegyezéskor végzett értékelés alapján. A demográfiai és kezdeti jellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két karon (lásd 3. táblázat).

3. táblázat Demográfiai és kezdeti jellemzők a III. fázisú klinikai vizsgálatban (TOWER)

Jellemzők	BLINCYTO (N = 271)	Standard kemoterápia (N = 134)
Életkor		
Medián, évek (min, max)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Átlag, évek (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 éves, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Korábbi mentő kezelés		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Korábbi alloHSCt		
	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG teljesítménystátusz - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Nem reagáló - n (%)		
Nem reagált az első terápiára	46 (17,0)	27 (20,1)
Nem reagált a mentő kezelésre	87 (32,1)	34 (25,4)
A centrális vagy perifériás csontvelői blastok maximuma - n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

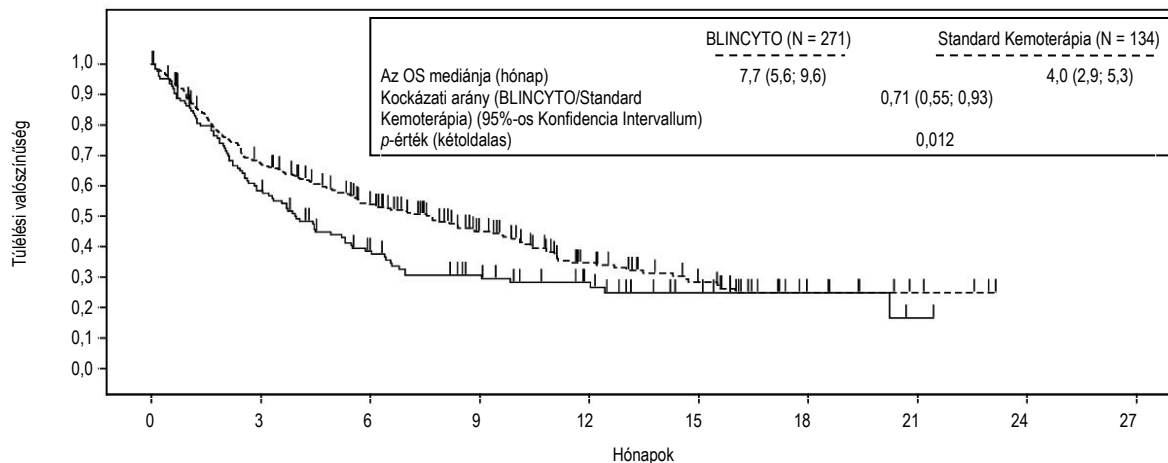
AlloHSCt = allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció

A BLINCYTO-t folyamatos intravénás infúzió formájában alkalmazták. Az első ciklusban a kezdőadag 9 mikrogramm/nap volt az 1. héten, majd 28 mikrogramm/nap a fennmaradó 3 héten. 28 mikrogramm/nap céldózist alkalmaztak a 2. ciklusban és az azt követő ciklusokban minden ciklus 1. napjától kezdve. Mellékhatások jelentkezésekor lehetőség volt a dózismódosításra. A BLINCYTO-t kapó 267 betegnél a befejezett kezelési ciklusok átlagos száma 2,0 volt. A standard kemoterápiát kapó 109 betegnél a kezelési ciklusok átlagos száma 1,3 volt.

Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt (OS, overall survival). Az OS mediánja 4,0 hónap (95%-os CI 2,9; 5,3) volt a standard kemoterápiás karon, szemben a 7,7 hónappal (95%-os CI 5,6; 9,6) a BLINCYTO karban. A kockázati arány (95%-os CI) 0,71 volt (0,55; 0,93) a kezelési karok között a BLINCYTO javára, 29%-os csökkenést mutatva a BLINCYTO karon a kockázati arány tekintetében (p-érték = 0,012 (rétegzett log-rank teszt)), lásd 1. ábra. Az OS eredmények konzisztenciáját kimutatták a stratifikációs faktorok szerinti alcsoportokban.

Konzisztens eredményeket figyeltek meg a HSCT időpontjában végzett cenzorálás után. A HSCT időpontjában cenzorált medián OS 6,9 hónap (95%-os CI 5,3; 8,8) volt a BLINCYTO-csoportban, és 3,9 hónap (95%-os CI 2,8; 4,9) volt a standard terápiában részesülő csoportban (HR, 0,66; 95%-os CI 0,50; 0,88; p-érték = 0,004). A halálozási arány az alloHSCt-t követően, azok között a reagáló betegek között, akik nem részesültek leukemia ellenes terápiában 10/38 (26,3%; 95%-os CI 13,4; 43,1) volt a BLINCYTO-csoportban, és 3/12 (25%; 95%-os CI 5,5; 57,2) a standard terápiában részesülő betegek csoportjában. A 100 napos halálozási arány az alloHSCt-t követően 4/38 (12,4%; 95%-os CI 4,8%; 29,9%) volt a BLINCYTO-csoportban, és 0/12 (0%; 95%-os CI nem becsülhető) a standard terápiában részesülő betegek csoportjában. A vizsgálat további kulcsfontosságú végpontjaiból származó hatásossági adatok a 4. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

1. ábra A teljes túlélés Kaplan-Meier görbéje



A kockázatnak kitett betegek száma

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
BLINCYTO	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Standard Kemoterápia	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Egy cenzorált beteget egy függőleges vonal (|) jelez.

GRH0486HU v

4. táblázat Hatásossági eredmények Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben szenvedő ≥ 18 éves betegek esetén (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Standard kemoterápia (N = 134)
Teljes remisszió (Complete remission - CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95%-os CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Kezelési különbség [95%-os CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-érték	< 0,001	
CR, n (%) [95%-os CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Kezelési különbség [95%-os CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-érték	< 0,001	
Eseménymentes túlélés^d		
6-hónapos becslés % [95%-os CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-hónapos becslés % [95%-os CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95%-os CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
A hematológiai válasz időtartama		
Az esemény megjelenéséig fellépő medián idő [95%-os CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh*/CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MRD^e válasz CR/CRh*/CRi-re		
MRD értékelhető betegek (%) [95%-os CI] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Az MRD válasz időtartama		
Az esemény megjelenéséig fellépő medián idő [95%-os CI]		
	4,5 hónap (3,6; 9,0)	3,8 hónap (1,9; 19,0)
Kiindulás utáni alloHSCT – n (%)		
Összes beteg	65 (24)	32 (23,9)
Hematológiai választ adók (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Az alloHSCT-ig eltelt idő az összes transzplantált beteg esetében		
Az eseményig eltelt medián idő (interkvartilis intervallum)		
	3,7 hónap (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 hónap (2,6; 4,3) (N = 32)

	BLINCYTO (N = 271)	Standard kemoterápia (N = 134)
Az alloHSCT-ig eltelt idő a CR/CRh*/Cri választ adók esetében Az eseményig eltelt median idő [95%-os CI] (KM becslés)	11,3 hónap (5,2; nem becsülhető) (N = 119)	3,6 hónap (2,3; 7,2) (N = 33)
100 napos halálozási arány az alloHSCT-t követően		
n/N (%), [95%-os CI]	4/38; 12,4% (4,8; 29,9)	0/12; 0,0% (0,0; NB)

^a A CR-t úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám teljes mértékben helyreállt (vérlemezkeszám $> 100\ 000$ /mikroliter és az abszolút neutrophil szám [ANC, absolute neutrophil counts] > 1000 /mikroliter).

^b A CRh*-t (teljes remisszió részleges hematologiai gyógyulással) úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám részlegesen helyreállt (vérlemezkeszám $> 50\ 000$ /mikroliter és ANC > 500 /mikroliter).

^c A Cri-t (teljes remisszió nem teljes hematologiai gyógyulással) úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám hiányosan állt helyre (vérlemezkeszám $> 100\ 000$ /mikroliter vagy ANC > 1000 /mikroliter).

^d Az eseménymentes túlélés (Event-free survival, EFS) idejét a randomizációtól számították a CR/CRh*/Cri elérését követő visszaesés értékeléséig vagy a halál időpontjáig, amelyik korábban következett be. Azoknál a betegeknél, akik nem érték el a CR/CRh*/Cri-t a kezelés megkezdését követő 12 héten belül, a terápiát sikertelennek értékelték és ezekben az esetekben 1 napot rendeltek az eseménymentes túléléshez.

^e A MRD (minimum residual disease, minimális reziduális betegség) választ úgy definiálták, hogy a PCR-rel vagy áramlási citometriával meghatározott MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Azok a betegek, akik a CR/CRh*/Cri-t érték el és értékelhető kiindulás utáni MRD értékelésük volt.

Az egészséggel kapcsolatos életminőség

Ebben a nyílt elrendezésű vizsgálatban a betegek által jelentett egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health related quality of life –, HRQoL) az EORTC QLQ-C30 kérdőív (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire –Core 30) használatával mérték. Egy post-hoc érzékenységi analízisben a standard kemoterápiához hasonlítva a BLINCYTO következetesen késleltette a HRQoL klinikailag jelentős romlásáig eltelt időt (≥ 10 pontos romlás a kiinduláshoz képest) az általános egészségi állapot [BLINCYTO versus standard kemoterápia mediánja: 8,1 hónap versus 1,0 hónap; HR = 0,60 (95%-os CI = 0,42; 0,85)], a funkcionális skálák, a tüneti skálák és az egyéni elemek tekintetében. Mivel az egészséggel kapcsolatos életminőség eredményei a forgalomba hozatali érzékenységi vizsgálaton alapulnak, ezeket az eredményeket óvatosan kell kezelni.

A BLINCYTO-t egy nyílt elrendezésű, többközpontú, egykaros, II. fázisú vizsgálatban is értékelték, melybe 189 beteget vontak be (MT103-211). A vizsgálatra alkalmas betegek legalább 18 évesek voltak, Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedtek (a betegség ≤ 12 hónapig tartó első remisszió után újult ki az első mentő kezelés alatt, az első mentő kezelés után újult ki vagy nem reagált a kezelésre, vagy allogén haemopoieticus őssejt-transzplantációt [haematopoietic stem cell transplantation; HSCT] követően 12 hónapon belül újult ki, és a csontvelői blastok aránya $\geq 10\%$ volt).

A premedikáció, a BLINCYTO adagja kezelési ciklusonként és az alkalmazás módja megegyezett a III. fázisú vizsgálatban használttal. A betegeket az intézményi és nemzeti iránymutatásoknak megfelelően egy intrathecális rezsimből álló kötelező cerebrospinális folyadék profilaxist alkalmazva premedikálták a BLINCYTO-kezelés megkezdését megelőző 1 héten belül. A BLINCYTO-t folyamatos intravénás infúzió formájában alkalmazták. Az első ciklusban a kezdőadag 9 mikrogramm/nap volt az 1. héten, majd 28 mikrogramm/nap a fennmaradó 3 hétben. 28 mikrogramm/nap céldózist alkalmaztak a 2. ciklusban és az azt követő ciklusokban minden ciklus 1. napjától kezdve. Mellékhatások jelentkezése esetén lehetőség volt a dózis módosítására. A kezelt populáció 189 betegből állt, akik legalább 1 BLINCYTO infúziót kaptak; a ciklusok átlagos száma betegenként 1,6 volt. Azok a betegek, akik reagáltak a BLINCYTO-kezelésre, de később betegségük relabált, lehetőséget kaptak a BLINCYTO-kezelés újratekintésére. A kezelt betegek medián életkora 39 év volt (tartomány: 18-79 év, köztük 25 beteg 65 éves vagy idősebb volt), a 189 beteg közül 64-nél

(33,9%) végeztek HSCT-t a BLINCYTO-kezelés előtt, és a 189-ből 32 (16,9%) részesült korábban több mint 2 mentő kezelésben.

Elsődleges végpontnak a BLINCYTO-kezelés 2 ciklusán belül teljes remissziót/teljes remissziót részleges hematológiai gyógyulással (complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR-t/CRh*-t) elérő betegek arányát választották. A 189 beteg közül 81 (42,9%) ért el CR-t/CRh*-t az első 2 kezelési cikluson belül, a terápiás válasz zömmel (81-ből 64 esetben) 1 kezelési cikluson belül alakult ki. Az időskorúaknál (65 éves vagy idősebb betegeknél) 25 betegből 11-nél (44,0%) figyeltek meg CR-t/CRh*-t az első 2 kezelési cikluson belül (az időseknél való alkalmazás biztonságosságát illetően lásd 4.8 pont). Négy betegnél érték el CR-t a konszolidációs ciklusokban, mely 35,4%-os kumulatív CR-arányt eredményezett (67/189; 95%-os CI 28,6% – 42,7%). A 189 beteg közül 32-nél (17%) végeztek allogén HSCT-t a BLINCYTO-val előidézett CR/CRh* idején (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Hatásossági eredmények a ≥ 18 éves, Philadelphia-kromoszóma-negatív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, prekursor B-ALL-ben szenvedő betegeknél (MT103-211)

	n (%) n = 189	95%-os CI
Teljes remisszió (complete remission; CR) ¹ /Teljes remisszió részleges hematológiai gyógyulással (complete remission with partial haematological recovery; 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%]
Blastmentes hypoplasiás vagy aplasiás csontvelő ³	17 (9,0%)	[5,3%–14,0%]
Részleges remisszió ⁴	5 (2,6%)	[0,9%–6,1%]
A CR-re/CRh*-ra vonatkozó relapszusmentes túlélés ⁵ (relapse-free survival, RFS)	5,9 hónap	[4,8–8,3 hónap]
Teljes túlélés	6,1 hónap	[4,2–7,5 hónap]

¹ A CR-t úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám teljes mértékben helyreállt (a vérlemezkeszám $> 100\ 000$ /mikroliter és az abszolút neutrophilszám [ANC] > 1000 /mikroliter).

² A CRh*-t úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám részlegesen helyreállt (a vérlemezkeszám $> 50\ 000$ /mikroliter és az ANC > 500 /mikroliter).

³ A blastmentes hypoplasiás vagy aplasiás csontvelőt úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, a perifériás vérsejtszám nem elégséges mértékben állt helyre: a vérlemezkeszám $\leq 50\ 000$ /mikroliter és/vagy az ANC ≤ 500 /mikroliter.

⁴ A részleges remissziót úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya 6 – 25%, és ez a kiindulási értékhez képest legalább 50%-os csökkenést jelent.

⁵ A relapszust hematológiai (CR-t követően a csontvelői blastok aránya nagyobb mint 5%) vagy extramedullaris relapszusként definiálták.

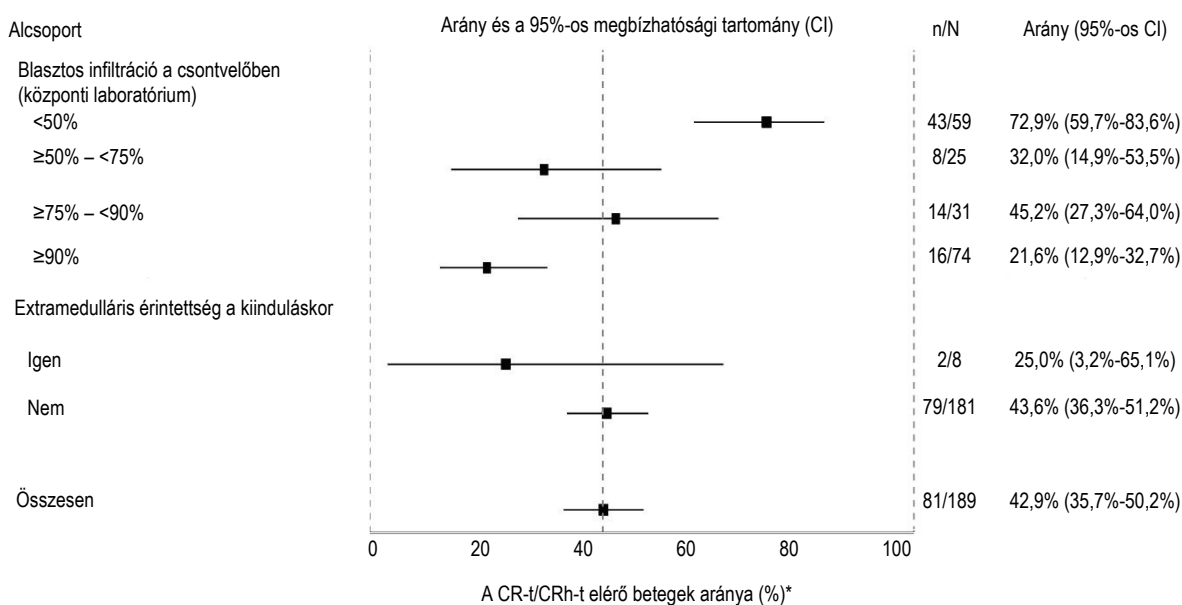
Egy előre meghatározott, feltáró elemzés során 73 értékelhető, minimális reziduális betegség (minimal residual disease; MRD) állapotában, CR-ben/CRh*-ban lévő 60 betegnél (82,2%) szintén kialakult MRD-válasz (a PCR-rel meghatározott MRD $< 1 \times 10^{-4}$).

A korábban allogén HSCT-n átesett betegek válaszaránya hasonló volt az ilyen kezelésben még nem részesülő betegekéhez, az idősebb betegek válaszaránya hasonló volt a fiatalabbakéhoz, és nem figyeltek meg jelentős különbséget a remissziós arányokban a korábbi mentő kezelések száma alapján.

A központi idegrendszer nem érintő vagy a heréket nem érintő extramedullaris betegségben (legalább egy, $\geq 1,5$ cm-es elváltozás) szenvedő betegeknél a szűrőkor (N = 8/189) a klinikai válaszarány (25% [95%-os CI 3,2 – 65,1]) alacsonyabb volt, mint azoknál a betegeknél, akiknél nem volt extramedullaris betegségre utaló bizonyíték (N = 181, 43,6% [95%-os CI 36,3 – 51,2]) (lásd 2. ábra).

Klinikailag jelentős, 21,6%-os (95%-os CI 12,9 – 32,7) CR/CRh*-arányal jellemezhető választ figyeltek meg azoknál a betegeknél is, akik a csontvelői blastok kiinduláskor meghatározott százalékos aránya ($\geq 90\%$) alapján a legnagyobb tumortömeggel rendelkeztek (lásd 2. ábra). A kis tumortömeggel ($< 50\%$) rendelkező betegek reagáltak legjobban a BLINCYTO-kezelésre, esetükben a CR/CRh* aránya 72,9%-nak (95%-os CI 59,7 – 83,6) adódott.

2. ábra A CR-/CRh*-arány faszor-ábrája az MT103-211 vizsgálat első 2 ciklusában (elsődleges elemzési csoport)



n = összbetegszám, akik CR-t vagy CRh*-t értek el a kezelés első 2 ciklusában a meghatározott alcsoportban.
N = összbetegszám a meghatározott alcsoportban.

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a késői első relapszusú – azaz az első remisszió után több mint 12 hónappal relabáló vagy az első remisszióban végzett HSCT után több mint 12 hónappal relabáló – prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél. A II. fázisú klinikai vizsgálatokban az egyes vizsgálatok definíciói alapján a késői első relapszusú betegek 88,9%-a (8/9) érte el CR/CRh*-t az első 2 kezelési ciklusban, 62,5% (6/9) ért el MRD választ és 37,5% (3/9) részesült allogén HSCT-ban a BLINCYTO-kezelés után. A medián teljes túlélés (OS) 17,7 hónap volt (95%-os CI 3,1 – nem becsülhető).

A randomizált, nyílt elrendezésű, többközpontú, III. fázisú vizsgálatban (TOWER) a transzplantált, késői első relapszusú, BLINCYTO-val kezelt betegek 70%-a (7/10) érte el a CR/CRh*-t az első 2 kezelési cikluson belül, szemben a standard kemoterápiával kezelt betegekkal, akiknek a 20%-a (1/5) érte el ezt az eredményt. Ötven százalék (5/10) szemben a 0%-kal (0/5) érte el az MRD-választ, továbbá 20%-nál (2/10) végeztek allogén HSCT-t a kezelés után, a 40%-kal szemben (2/5). A medián teljes túlélés (OS) 15,6 hónap volt (95%-os CI 5,5 – nem becsülhető) a BLINCYTO-csoportban és 5,3 hónap (95%-os CI 1,1 – nem becsülhető) a standard kemoterápiás csoportban.

Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL felnőtt betegeknél

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykaros, II. fázisú vizsgálatban (ALCANTARA) értékelték. A vizsgálatra alkalmas betegek ≥ 18 évesek voltak, Philadelphia-kromoszóma-pozitív, prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedtek, legalább 1 második generációs vagy későbbi tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés után relabáltak vagy a kezelésre nem reagáltak, VAGY intolerancia mutatkozott náluk a második generációs TKI-kezeléssel szemben, valamint az imatinib-meziláttal szemben intoleránsak voltak vagy a kezelésre nem reagáltak.

A BLINCYTO-t folyamatos intravénás infúzió formájában alkalmazták. Az első ciklusban a kezdőadag 9 mikrogramm/nap volt az 1. héten, majd 28 mikrogramm/nap a fennmaradó 3 hétben. 28 mikrogramm/nap dózist alkalmaztak a 2. ciklusban és az azt követő ciklusokban minden ciklus 1. napjától kezdve. Mellékhatások jelentkezésekor lehetőség volt a dózismódosításra. A kezelt populáció 45 betegből állt, akik legalább egy BLINCYTO infúziót kaptak. A kezelési ciklusok átlagos száma betegenként 2,2 volt (a betegek demográfiai adatait és kiindulási jellemzőit lásd a 6. táblázatban).

6. táblázat Demográfiai adatok és kiindulási jellemzők a II. fázisú klinikai vizsgálatban (ALCANTARA)

Jellemzők	BLINCYTO (N = 45)
Kor	
Medián, évek (min, max)	55 (23; 78)
Átlag, évek (SD)	52,8 (15)
≥ 65 éves és < 75 éves, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 éves, n (%)	2 (4,4)
Férfiak, n (%)	24 (53,3)
Rassz, n (%)	
Ázsiai	1 (2,2)
Fekete bőrű (vagy afroamerikai)	3 (6,7)
Egyéb	2 (4,4)
Fehér bőrű	39 (86,7)
Kórelőzmény, n (%)	
Korábbi TKI-kezelés ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Korábbi mentő kezelés	31 (61,9)
Korábbi alloHSCT ^b	20 (44,4)
Csontvelői blastok^c, n (%)	
≥ 50% – < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

^a Betegek száma, akiknél a ponatinib sikertelen volt = 23 (51,1%)

^b alloHSCT = allogén haemopoeticusőssejt-transzplantáció

^c központilag értékelt

Az elsődleges végpont a CR/CRh*-arány volt 2 BLINCYTO-kezelési cikluson belül. A 45 betegből tizenhat (35,6%) érte el a CR/CRh*-t az első 2 kezelési cikluson belül. A CR/CRh*-t az első 2 cikluson belül elérő 16 beteg közül 12/14 (85,7%) beteg teljes remisszióval (CR), 2/2 (100%) beteg teljes remisszióval és részleges hematológiai gyógyulással (CRh*) szintén teljes MRD-választ ért el (lásd 7. táblázat).

Két beteg ért el CR-t a következő ciklusokban, mely 35,6%-os kumulatív CR-arányt eredményezett (16/45; 95%-os CI 21,9 – 51,2). A 16 beteg közül ötnél (31,3%) végeztek allogén HSCT-t a BLINCYTO-val előidézett CR/CRh* idején.

7. táblázat Hatásossági eredmények a ≥ 18 éves, Philadelphia-kromoszóma-pozitív, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, prekursor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában (ALL-ben) szenvedő betegeknel (ALCANTARA)

	N = 45
Teljes remisszió (complete remission; CR) ^a /Teljes remisszió részleges hematológiai gyógyulással (complete remission with partial haematological recovery; CRh*) ^b , n (%) [95%-os CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^c (CRh* nélkül), n (%) [95%-os CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Blastmentes hypoplasiás vagy aplasiás csontvelő (CRi nélkül) ^d , n (%) [95%-os CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Részleges remisszió ^e , n (%) [95%-os CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Teljes MRD-válasz ^f , n (%) [95%-os CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Medián relapszusmentes ^g túlélés (RFS) CR/CRh* esetén [95%-os CI]	6,7 hónap [4,4; nem becsülhető ^h]
Medián teljes túlélés [95%-os CI]	7,1 hónap [5,6; nem becsülhető ^h]

^a A CR-t úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám teljes mértékben helyreállt (a vérlemezkeszám $> 100\ 000$ /mikroliter és az abszolút neutrophilszám [ANC] > 1000 /mikroliter).

^b A CRh*-t úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám részlegesen helyreállt (a vérlemezkeszám $> 50\ 000$ /mikroliter és az ANC > 500 /mikroliter).

^c A CRi-t (teljes remisszió nem teljes hematológiai gyógyulással) úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám hiányosan állt helyre (vérlemezkeszám $> 100\ 000$ /mikroliter vagy ANC > 1000 /mikroliter).

^d A blastmentes hypoplasiás vagy aplasiás csontvelőt úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya $\leq 5\%$, nincs betegségre utaló jel, a perifériás sejtszám nem elégséges mértékben állt helyre: a vérlemezkeszám $\leq 50\ 000$ /mikroliter és/vagy az ANC ≤ 500 /mikroliter.

^e A részleges remissziót úgy definiálták, hogy a csontvelői blastok aránya 6 – 25%, és ez a kiindulási értékhez képest legalább 50%-os csökkenést jelent.

^f A teljes MRD-választ úgy definiálták, hogy az észlelhető MRD hiánya, legalább 10^{-4} -es érzékenységű teszt által megerősítve.

^g A relapszust hematológiai (CR-t követően a csontvelői blastok aránya nagyobb mint 5%) vagy extramedullaris relapszusként definiálták.

^h NB = nem becsülhető

Azoknál a betegnél is klinikailag jelentős, 26,5%-os (95%-os CI 12,9 – 44,4) CR/CRh*-arányjal jellemezhető választ figyeltek meg, akik a csontvelői blastok kiinduláskor meghatározott százalékos aránya ($\geq 50\%$) alapján nagyobb tumortömeggel rendelkeztek. A kis tumortömeggel ($< 50\%$) rendelkező betegek reagáltak legjobban a BLINCYTO-kezelésre, esetükben a CR/CRh* aránya 63,6%-nak (95%-os CI 30,8 – 89,1) adódott. A magas perifériás fehérvérsejtszámmal ($\geq 3,0 \times 10^9/l$) rendelkező betegeknel a válaszarány 27,3% (95%-os CI 10,7 – 50,2) volt, az alacsonyabb fehérvérsejtszámmal ($< 3,0 \times 10^9/l$) rendelkező betegeknel pedig 43,5% (95%-os CI 23,2 – 65,5).

A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. mutációs állapot, korábbi TKI-kezelések száma, korábbi HSCT állapot, és relapszus korábbi HSCT nélkül) általánosságban konzisztenciát mutattak a teljes populációban megfigyelt eredményekkel. Azoknál a betegeknel, akiknél T315I mutáció, egyéb mutáció vagy további citogenetikai rendellenesség van jelen, a válaszarány hasonló volt, mint azoknál a betegeknel, akiknél ezek a mutációk és rendellenességek nincsenek jelen.

MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknél egy nyílt elrendezésű, többközpontú, egykaros, II. fázisú vizsgálatban (BLAST) értékelték. A vizsgálatra alkalmas betegek legalább 18 évesek voltak, nem részesültek korábban HSCT-ben, korábban legalább 3 blokk standard ALL-indukciós kezelést kaptak, teljes hematológiai remisszióban voltak (definíció szerint $< 5\%$ blast a csontvelőben, abszolút neutrofilszám ≥ 1000 /mikroliter, vérlemezkeshszám $\geq 50\,000$ /mikroliter és hemoglobinszint ≥ 9 g/dl) és molekuláris sikertelenségük vagy molekuláris relapszusuk volt (definíció szerint MRD $\geq 10^{-3}$), lásd 8. táblázat. A szűréskor az MRD-állapot meghatározása csontvelő-aspirációból, áramlásos citometria vagy polimeráz-láncreakció (PCR) segítségével történt legalább 10^{-4} -es szenzitivitással, a vizsgálóhely értékelése alapján. Ezt követően egy központi laboratórium PCR segítségével is megerősítette az MRD értékét. Az MRD-eredmények végső értelmezése az EuroMRD Konzorcium irányelveit követte.

8. táblázat Az MRD-vizsgálat demográfiai adatai és kiindulási jellemzői (BLAST)

Jellemzők	BLINCYTO (N = 116)
Kor	
Medián, évek (min, max)	45 (18; 76)
Átlag, évek (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 éves, n (%)	15 (12,9)
Férfiak, n (%)	68 (58,6)
Rassz, n (%)	
Ázsiai	1 (0,9)
Egyéb (vegyes)	1 (0,9)
Fehér	102 (87,9)
Ismeretlen	12 (10,3)
Relapszus előzmények, n (%)	
1. CR-ban lévő betegek	75 (64,7)
2. CR-ban lévő betegek	39 (33,6)
3. CR-ban lévő betegek	2 (1,7)
MRD-szint a kiinduláskor*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ és < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ és $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ és $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
A számszerűsíthetőség alsó határa alatt	5 (4,3)
Ismeretlen	2 (1,7)

* Központilag értékelt egy tesztben minimum 10^{-4} -es szenzitivitással.

A BLINCYTO-t folyamatos intravénás infúzió formájában alkalmazták. A betegek a BLINCYTO-t 15 mikrogramm/m²/nap (a javasolt 28 mikrogramm/nap adagolással egyenértékű) állandó dózisban kapták minden kezelési ciklusban. A betegek legfeljebb 4 ciklus kezelést kaptak. Mellékhatások jelentkezésekor lehetőség volt a dózismódosításra. A kezelt populáció 116 betegből állt, akik legalább egy BLINCYTO infúziót kaptak. A ciklusok átlagos száma betegenként 1,8 volt (tartomány: 1-4).

A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akik teljes MRD-választ értek el a BLINCYTO-kezelés első ciklusán belül. 113 értékelhető beteg közül 88 (77,9%) érte el a teljes MRD-választ egy kezelési ciklus után, lásd 9. táblázat. Két vizsgálati alany ért el teljes MRD-választ a BLINCYTO egy további ciklusával. Az életkor és a kiindulási MRD-szinteknek megfelelő alcsoportok szerinti MRD-válaszarányok összhangban voltak a teljes populációban kapott eredményekkel. A Philadelphia-kromoszóma-negatív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél a HSCT vagy a BLINCYTO-kezelést követő kemoterápia időpontjában cenzorált relapszusmentes túlélés aránya (RFS) 54% (33%, 70%) volt a 18. hónapban. A HSCT vagy a BLINCYTO-kezelést követő kemoterápia időpontjában nem cenzorált RFS 53% (44%, 62%) volt a 18. hónapban.

9. táblázat Hatásossági eredmények MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő, legalább 18 éves betegeknél (BLAST)

Teljes MRD-válasz ^a , n/N (%), [95%-os CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1–85,1]
≥ 65 éves	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
1. CR-ban lévő betegek	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
2. CR-ban lévő betegek	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
3. CR-ban lévő betegek	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
A teljes MRD-válasz időtartama [95%-os CI]	17,3 hónap [12,6–23,3]

^a A teljes MRD-választ úgy definiálták, hogy az észlelhető MRD hiánya, legalább 10⁻⁴-es érzékenységu teszt által megerősítve.

^b Az elsődleges végpont teljes elemzésébe száztizenhárom beteget (97,4%; 113/116) vontak be.

Gyermekek és serdülők

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát a standard konszolidációs kemoterápiával összehasonlítva egy randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű, többközpontú vizsgálatban (20120215) értékelték. A vizsgálatra alkalmas alanyok nagy kockázatú, első relapszusú, Philadelphia-kromoszóma negatív B-ALL-ben szenvedő 28 nap és 18 év közötti betegek voltak, akiknél a csontvelői blastok aránya < 25% volt. A nagy kockázatú betegek az IntReALL feltételek szerint kerültek meghatározásra. Azokat a betegeket, akiknél kezelésre szoruló, klinikailag releváns központi idegrendszeri kórállapot áll fenn (pl.: instabil epilepszia) vagy az ALL bizonyítottan érinti a központi idegrendszert, kizárták a vizsgálatból. A betegek bevonása és randomizálása az indukció és 2 blokk konszolidációs kemoterápia után történt.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: BLINCYTO-t kaptak vagy egy harmadik blokk standard konszolidációs kemoterápiát. A BLINCYTO karon lévő betegek egy ciklus BLINCYTO-kezelést kaptak folyamatos intravénás infúzióban 15 mikrogramm/m²/nap adagban, 4 héten keresztül (a maximális napi adag nem haladhatta meg a 28 mikrogramm/nap dózist). Mellékhatások jelentkezésekor lehetőség volt a dózismódosításra. A randomizálás rétegzése az életkor (< 1 év, 1-9 év és > 9 év), a második blokk konszolidációs kemoterápia végén meghatározott csontvelő állapot, valamint az indukció végén meghatározott MRD-állapot (blastok < 5% és MRD-szint < 10⁻³, blastok < 5% és MRD-szint ≥ 10⁻³, és blastok ≥ 5% és < 25%) alapján történt. A demográfiai és kezdeti jellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két karon (lásd 10. táblázat). Az alanyok közül senki nem esett át HSCT-n.

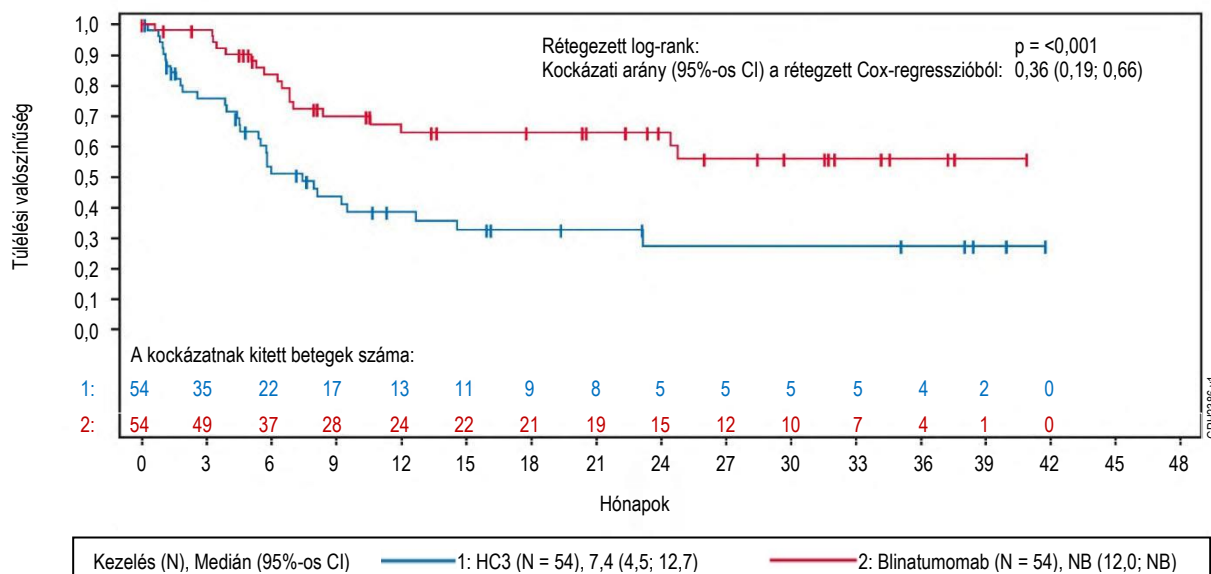
10. táblázat A 20120215 vizsgálat demográfiai adatai és kiindulási jellemzői

Jellemzők	BLINCYTO (N = 54)	Standard Kemoterápia (N = 54)
Életkor, n (%)		
< 1 év	0 (0,0)	0 (0,0)
1–9 év	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10–18 év	15 (27,8)	16 (29,6)
Férfiak, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rassz, n (%)		
Amerikai indián vagy alaszki őslakos	0 (0,0)	0 (0,0)
Ázsiai	1 (1,9)	3 (5,6)
Fekete bőrű (vagy afroamerikai)	0 (0,0)	3 (5,6)
Hawaii őslakos vagy más csendes-óceáni szigetről származó	0 (0,0)	0 (0,0)
Egyéb	3 (5,6)	5 (9,3)
Fehér bőrű	50 (92,6)	43 (79,6)

Jellemzők	BLINCYTO (N = 54)	Standard Kemoterápia (N = 54)
Bármilyen genetikai rendellenesség előfordulása és típusa, n (%)		
Nem	34 (63,0)	29 (53,7)
Igen	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidia	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidia	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL átrendeződés	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)
Egyéb	9 (16,7)	10 (18,5)
Extramedullaris betegség a relapszuskor, n (%)		
Nem	44 (81,5)	40 (74,1)
Igen	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfológia, n (%)		
Blastok < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastok ≥ 5% és < 25% között	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastok ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Nem értékelhető	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD PCR érték, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Az első diagnózistól a relapszusig eltelt idő (hónap), n (%)		
< 18 hónap	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 hónap és ≤ 30 hónap között	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 hónap	3 (5,6)	4 (7,4)

Az elsődleges végpont az eseménymentes túlélés (EFS, event free survival) volt. A vizsgálat statisztikailag jelentős javulást mutatott az EFS-ben a BLINCYTO-val kezelt betegeknél, a standard konszolidációs kemoterápiával összehasonlítva. A standard konszolidációs kemoterápiában részesülő betegeknél az EFS 36 hónapos Kaplan-Meier becslése, 0,36 (95%-os CI) kockázati arány (0,19; 0,66) mellett 26,9% volt (95%-os CI: 13,2%, 42,8%), 55,7% pedig (95%-os CI: 37,8%, 70,4%) a BLINCYTO-val kezelt betegeknél. A kezelés hatásai az al csoportokban (pl.: életkor, tumortömeg/MRD-állapot, az első diagnózis óta a relapszusig eltelt idő) általánosságban konzisztenciát mutattak a teljes populációban megfigyelt eredményekkel. A 2012/2015 vizsgálat hatásossági eredményeit lásd a 3. ábrán és a 11. táblázatban.

3. ábra Az eseménymentes túlélés Kaplan-Meier görbéje



11. táblázat Hatásossági eredmények nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	Standard kemoterápia (N = 54)
Eseménymentes túlélés^a		
Események (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Medián, hónapok [95%-os CI]	NB ^b [12,0; NB ^b]	7,4 [4,5; 12,7]
Kockázati arány [95%-os CI] ^c	0,36 [0,19; 0,66]	
p-érték ^d	< 0,001	
Teljes túlélés		
Halálesetek száma (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36 hónapos becslés (%) [95%-os CI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Kockázati arány [95%-os CI] ^{c,d}	0,43 [0,18; 1,01]	
p-érték ^{e,f}	0,047	
MRD-válasz^g		
MRD-válaszok száma, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95%-os CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-érték ^{f,i}	< 0,001	

Megjegyzés: Hatásossági eredmények az elsődleges elemzésből (adatgyűjtés lezárása: 2019. július 17.).

^a Az EFS időt a randomizálástól számították a relapszus dátumáig vagy $\geq 5\%$ tumortömegig és $< 25\%$ blast arányig a teljes remisszió (CR) elérése után, a CR elérésének hiányáig a kezelés végén, másodlagos malignitás megjelenéséig, illetve a bármely okból bekövetkezett halál, amelyik hamarabb történik meg.

^b NB = nem becsülhető.

^c A rétegzett Cox-modell alapján.

^d Az OS frissített kockázati aránya (adatgyűjtés lezárása: 2020. szeptember 14.) 0,33 volt (95%-os CI: 0,15-0,72).

^e A p-érték a rétegzett log-rank tesztből származik.

^f A végpontot formálisan nem vizsgálták. A p-értéket multiplicitáshoz nem módosították.

^g Az MRD (minimum residual disease, minimális reziduális betegség) választ úgy definiálták, hogy a PCR-rel meghatározott MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: MRD-választ elérő betegek száma, akiknél a kiindulási MRD $\geq 10^{-4}$ vagy $< 10^{-4}$; n2: értékelt betegek száma.

ⁱ A p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel-tesztből származik.

A BLINCYTO biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykaros vizsgálatban is értékelték 93, relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (második vagy későbbi csontvelői relapszus, allogén HSCT-t követő, bármelyik csontvelői relapszus vagy más kezelésre nem reagáló, és a csontvelőben 25%-nál több blastot tartalmazó esetben) (MT103-205). A vizsgálat két részből állt, egy dóziskereső részből a megfelelő adagolási rend megállapítása céljából és egy ezt követő egykaros hatásossági részből, ennek az adagolási rendnek az alkalmazásával.

A BLINCYTO-t folyamatos intravénás infúzió formájában alkalmazták. A vizsgálat dóziskereső részében maximálisan 30 mikrogramm/m²/nap-ig értékelték a dózisokat. A farmakokinetikai (PK) expanzióhoz és a vizsgálat hatásossági részéhez javasolt dózist a következőben határozták meg: 5 mikrogramm/m²/nap az 1-7. napon és 15 mikrogramm/m²/nap a 8-28. napon az 1. ciklusban, továbbá 15 mikrogramm/m²/nap az 1-28. napon a soron következő ciklusokban. Mellékhatások jelentkezésekor lehetőség volt a dózismódosításra. Azok a betegek, akik reagáltak a BLINCYTO-kezelésre, de később betegségük relabált, lehetőséget kaptak a BLINCYTO-kezelés újrakezdésére.

A kezelt populáció (a dóziskereső, PK expanziós illetve a hatásossági részben) összesen 70 olyan betegből állt, aki legalább 1 BLINCYTO-infúziót kapott a javasolt dózisban, a kezelési ciklusok átlagos száma pedig 1,5 volt. A kezelt betegek medián életkora 8 év volt (tartomány: 7 hónap-17 év), a 70 beteg közül 40 beteg (57,1%) esett át allogén HSCT-n a BLINCYTO-kezelést megelőzően és a 70 beteg közül 39-nek (55,7%) volt kezelésre nem reagáló betegsége. A legtöbb beteg a vizsgálat megkezdésekor nagy tumortömeggel rendelkezett (50% vagy annál több leukaemiás blast a csontvelőben), a csontvelőben lévő blastok 75,5%-os mediánértéke mellett.

A 70 beteg közül húsz beteg (28,6%) ért el CR/CRh*-t az első 2 kezelési cikluson belül, ezen 20 beteg közül 17 betegnél (85%) ez az 1. kezelési ciklusban következett be. Négy beteg ért el M1 csontvelőt, de a perifériás vérszámuk nem állt helyre olyan mértékben, ami megfelelt volna a CR vagy CRh* kritériumának. A 20 beteg közül tizenegy (55%), aki elérte a CR/CRh*-t, allogén HSCT-n esett át. A CR/CRh*-t elérő betegek aránya a 2 évesnél fiatalabbak között 40,0% volt (4/10), a 2 és 6 év közöttiekénél 30,0% (6/20) és a 7 és 17 év közöttiekénél 25,0% (10/40). Három, 1 évesnél fiatalabb beteg, aki a korábbi kezelésre nem reagált és nem esett át korábbi alloHSCT-n, kapott egy ciklus BLINCYTO-kezelést 5-15 mikrogramm/m²/nap dózisban. A három, 1 évesnél fiatalabb beteg közül egyik sem ért el CR/CRh*-t, 1 betegnél súlyosbodott a betegség (OS 2,3 hónap) és 2 beteg non-reszponder volt (OS sorrendben 1,1 hónap és 8,7 hónap). A csecsemőknél megfigyelt mellékhatások típusa hasonló volt a teljes gyermekgyógyászati populációban tapasztalt mellékhatásokhoz. A hatásosság eredményeit lásd a 12. táblázatban.

12. táblázat Hatásossági eredmények relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben szenvedő 18 évesnél fiatalabb betegekénél (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95%-os CI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [95%-os CI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh [*] , n (%) [95%-os CI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Teljes MRD válasz CR/CRh ^{*c} esetén, n1/n2 ^d (%) [95%-os CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95%-os CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95%-os CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Medián relapszusmentes ^e túlélés (RFS) ^e CR/CRh [*] esetén [95%-os CI]	6,8 hónap [2,2 – 12,0 hónap]
Medián teljes túlélés [95%-os CI]	7,5 hónap [4,0 – 11,8 hónap]
100 napos halálozási arány az alloHSCT ^f -t követően	
n/N (%), [95%-os CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^aA CR-t úgy definiálták, hogy M1 csontvelő (blastok aránya $\leq 5\%$ a csontvelőben), nincs keringő blastokra vagy extramedullaris betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám teljes mértékben helyreállt (vérlemezkeszám $> 100\,000$ /mikroliter, és az abszolút neutrophilszám [ANC, absolute neutrophil counts] > 1000 /mikroliter), továbbá 28 napon belül nincs relapszus.

^bA CRh*-t úgy definiálták, hogy M1 csontvelő (blastok aránya $\leq 5\%$ a csontvelőben), nincs keringő blastokra vagy extramedullaris betegségre utaló jel, és a perifériás sejtszám részlegesen helyreállt (a vérlemezkeszám $> 50\,000$ /mikroliter és az ANC > 500 /mikroliter), továbbá 28 napon belül nincs relapszus.

^cTeljes MRD válasz: nincs észlelhető jele a leukémiás sejteknek sem PCR-rel, sem áramlási citometriával.

^dn1: az MRD választ és a viszonylagos remissziós státuszt elérő betegek száma; n2: a viszonylagos remissziós státuszt elérő betegek száma. Egy CR/CRh*-választ adó, MRD-adatok nélküli beteget nem MRD-válaszadónak minősítettek.

^eA relapszust hematológiai (CR-t követően a csontvelői blastok aránya nagyobb mint 25%) vagy extramedullaris relapszusként definiálták.

^fCsak a CR/CRh* remisszióban lévő, HSCT-kezelést kapott betegek (akik a HSCT előtt nem használtak leukaemia-ellenes szereket) tartoznak ide.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felnőtt betegeknél a blinatumomab farmakokinetikája lineárisnak mutatkozik az 5 – 90 mikrogramm/m²/nap (körülbelül 9 – 162 mikrogramm/nap dózissal egyenértékű) dózistartományban. Folyamatos intravénás infúziót követően a dinamikus egyensúlyi szérumkoncentráció (steady state serum concentration; C_{ss}) 1 napon belül kialakult, és változatlan maradt. Az átlagos C_{ss}-értékek növekedése körülbelül arányos volt a vizsgált dózistartománnyal. A relabált vagy kezelésre nem reagáló ALL kezelésére adott 9 mikrogramm/nap, illetve 28 mikrogramm/nap klinikai dózisok esetében az átlagos (SD) C_{ss} 228 (356) pg/ml, illetve 616 (537) pg/ml volt. A blinatumomab farmakokinetikája MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél hasonló volt, mint a relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegeknél.

Eloszlás

A terminális fázison (V_z) alapuló becslést átlagos (SD) eloszlási térfogat a blinatumomab folyamatos infúziója esetében 4,35 (2,45) l.

Biotranszformáció

Nem térképezték fel a blinatumomab metabolizmusának útvonalait. Más fehérjekészítményekhez hasonlóan a blinatumomab katabolikus útvonalakon keresztül várhatóan kis peptidekre és aminosavakra bomlik.

Elimináció

A klinikai vizsgálatok folyamán blinatumomabbal kezelt betegeknél a becslést átlagos (SD) szisztémás clearance folyamatos intravénás infúzió esetén 3,11 (2,98) l/óra volt. Az átlagos (SD) felezési idő 2,10 (1,41) órának adódott. A vizsgált klinikai dózisokban elhanyagolható mennyiségű blinatumomab választódott ki a vizeletbe.

Testfelszín, nem és életkor

Populációs farmakokinetikai elemzéssel értékelték a demográfiai jellemzők hatásait a blinatumomab farmakokinetikájára. Az eredmények arra utalnak, hogy az életkor (7 hónap–80 év) és a nem nem befolyásolja a blinatumomab farmakokinetikáját. A testfelszín (0,37 – 2,70 m²) befolyásolja a blinatumomab farmakokinetikáját. Bár a hatás felnőtteknél elhanyagolható, a testfelszínalapú adagolás javasolt gyermekgyógyászati populációnál.

Vesekárosodás

A blinatumomabbal nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzések a blinatumomab clearance-ének körülbelül 2-szeres különbségét mutatták a közepes mértékű veseműködési zavarban szenvedő és a normál vesefunkciójú betegek között. Mindamelllett a betegek között nagy variabilitás volt észlelhető (a CV% elérte a 96,8%-ot), és a károsodott veseműködésű betegek clearance-e alapvetően az ép vesefunkciójú betegeknél megfigyelt tartományon belül volt, így a vesefunkció várhatóan nincs érdemi hatással a klinikai kimenetelre.

Májkárosodás

A blinatumomabbal nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél. A kiindulási GOT- és GPT-szinteket használták a májműködési zavar blinatumomab clearance-ére gyakorolt hatásának értékeléséhez. A populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy nincs összefüggés az GOT- és GPT-szintek, valamint a blinatumomab clearance-e között.

Gyermekek és serdülők

Relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben szenvedő gyermekkorú betegeknél a blinatumomab farmakokinetikája lineárisnak mutatkozik az 5 – 30 mikrogramm/m²/nap dózistartományban. A javasolt 5 és 15 mikrogramm/m²/nap dózisoknál az átlagos (SD) dinamikus egyensúlyi koncentráció (C_{ss}) értékek sorrendben 162 (179) és 533 (392) pg/ml volt. A becsült átlagos (SD) eloszlási térfogat (V_z), a clearance (CL) és a terminális felezési idő (t_{1/2,z}) sorrendben 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/óra/m² és 2,19 (1,53) óra volt.

A blinatumomab farmakokinetikáját a nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő betegeknél egy becsült átlag (SD) C_{ss}-val jellemezték 15 mikrogramm/m²/nap dózisonál, és a CL sorrendben 921 (1010) pg/ml és 0,988 (0,450) l/óra/m² volt; a megfigyelt értékek klinikailag nem térnek el a relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL-ben szenvedő betegeknél megfigyeltektől. Az eloszlási térfogat és a felezési idő nem becsülhető meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A blinatumomabbal és a murin helyettesítő-molekulával végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok igazolták a várt farmakológiai hatásokat (beleértve a citokinek felszabadulását, a fehérvérsejtszám csökkenését, a B-sejt-depléciót, a T-sejtek számának csökkenését és a csökkent cellularitást a lymphoid szövetekben). Ezek a változások megszűntek a kezelés befejezése után.

A blinatumomabbal nem végeztek reprodukív toxicitási vizsgálatokat. Egy egereken végzett embryofetális fejlődési toxicitási vizsgálatban a murin helyettesítő-molekula korlátozott mértékben átjutott a placentán (a magzati-anyai szérumkoncentráció aránya < 1%), és nem indukált embryofetális toxicitást vagy teratogenitást. A B- és T-sejtek várható deplécióját észlelték vemhes egereknél, de a hematológiai hatásokat nem vizsgálták a magzatokban. Nem végeztek vizsgálatokat a kezelés termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére. A murin helyettesítő-molekulával végzett toxicitási vizsgálatokban a készítmény nem volt hatással a hím és nőstény egerek nemi szerveire.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

citromsav-monohidrát (E330)
trehalóz-dihidrát
lizin-hidroklorid
poliszorbát 80
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

(Stabilizáló) Oldat

citromsav-monohidrát (E330)
lizin-hidroklorid
poliszorbát 80
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év

Elkészített oldat

Használatra kész formában kémiaileg és fizikailag bizonyítottan stabil marad 24 órán keresztül 2 °C - 8 °C-on, illetve 4 órán keresztül 27 °C-on vagy az alatti hőmérsékleten tárolva.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal hígítani kell, kivéve, ha a feloldás olyan módszerrel történt, mely kizárja a mikrobiológiai szennyeződés lehetőségét. Ha nem hígítják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolás hosszéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Hígított oldat (elkészített infúziós zsák)

Használatra kész formában kémiaileg és fizikailag bizonyítottan stabil marad 10 napon keresztül 2 °C - 8 °C-on, illetve 96 órán keresztül 27 °C-on vagy az alatti hőmérsékleten tárolva.

Mikrobiológiai szempontból az előkészített infúziós zsákokat azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a tárolás hosszéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő 2 °C - 8 °C-on történő tárolás esetén nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha kontrollált és validált aseptikus körülmények között végezték a hígítást.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegek az eredeti csomagolásban tárolandók.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden BLINCYTO csomagolás tartalmaz 1 db port oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tartalmazó injekciós üveget és 1 db (stabilizáló) oldatot tartalmazó injekciós üveget:

- 38,5 mikrogramm blinatumomab por injekciós üvegben (I. típusú üvegből) (elasztomer) gumidugóval, (alumínium) zárral és lepattintható kupakkal lezárva; valamint
- 10 ml oldat injekciós üvegben (I. típusú üvegből) (elasztomer) gumidugóval, (alumínium) zárral és lepattintható kupakkal lezárva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Aszeptikus elkészítés

Aszeptikus körülmények között kell elkészíteni az infúziót. A BLINCYTO elkészítését:

- aszeptikus körülmények között, erre betanított szakdolgozónak kell végeznie a helyes gyakorlati eljárásoknak, különösen a parenterális készítmények aszeptikus elkészítésére vonatkozó szabályoknak megfelelően.
- laminár boxban vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás szerek biztonságos kezelésére vonatkozó standard óvintézkedések betartásával.

A gyógyszerelési hibák (így az alul- és túladagolás) minimalizálása érdekében nagyon fontos az elkészítésre és beadásra vonatkozó – ebben a részben megadott – utasítások pontos betartása.

Egyéb utasítások

- A BLINCYTO kompatibilis a poliolefin, PVC non-dietil-hexil-ftalát (non-DEHP) vagy etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákokkal/pumpakazettákkal.
- Az infúzió befejezésekor bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az oldatos infúzió elkészítése

Az alábbi eszközökre is szükség lesz, melyek azonban **nincsenek** benne a csomagolásban

- Steril, egyszer használatos, eldobható fecskendők
- 21–23 G-s tű(k) (ajánlott)
- Injekcióhoz való víz
- Infúziós zsák, mely 250 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz;
 - Az aszeptikus átvitelek számát minimalizálendő, 250 ml-es, előretöltött infúziós zsákot használjon. **A BLINCYTO adagszámítások a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció általános 265–275 ml túltöltési térfogatán alapulnak.**
 - Kizárólag poliolefin, PVC non-dietil-hexil-ftalát (non-DEHP) vagy etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákokat/pumpakazettákat használjon.
- Poliolefin, PVC non-DEHP vagy EVA intravénás szerelék steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő kapacitással rendelkező, 0,2 µm pórusméretű beépített filterrel.
 - Győződjön meg róla, hogy a szerelék kompatibilis az infúziós pumpával.

A BLINCYTO-t az injekcióhoz való vízzel oldja fel. Ne használja a (stabilizáló) oldatot a BLINCYTO feloldására!

Az infúziós szerelék feltöltéséhez kizárólag a VÉGSŐ előkészített BLINCYTO oldatos infúziót tartalmazó zsákban lévő folyadékot használja. Tilos a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót használni a feltöltéshez.

A BLINCYTO feloldása

1. Határozza meg az adaghoz és az infúzió időtartama alatt szükséges BLINCYTO injekciós üvegek számát.
2. Fecskendő használatával oldjon fel minden egyes injekciós üveg BLINCYTO port koncentrátumhoz 3 ml injekcióhoz való vízben. A vizet irányítsa a BLINCYTO injekciós üveg oldalára, és ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - **Ne használja a (stabilizáló) oldatot a BLINCYTO por koncentrátumhoz feloldására!**
 - Az injekcióhoz való víz koncentrátumhoz való porhoz adása 12,5 mikrogramm/ml BLINCYTO-végkoncentrációt eredményez 3,08 ml össztérfogatban.
3. A túlzott habképződés elkerülése érdekében óvatosan forgassa körkörösén az üveg tartalmát.
 - **Ne rázza fel!**
4. Az elkészítés során és az infúzió beadása előtt nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. A keletkezett oldat tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű.
 - **Ne használja az oldatot, ha zavaros vagy kicsapódott!**

A BLINCYTO infúziós zsák előkészítése

Minden BLINCYTO infúziós zsák esetében ellenőrizze az előírt adagot és az infúzió időtartamát. A hibák minimalizálása érdekében **a BLINCYTO infúziós zsák előkészítéséhez használja a 13. és 14. táblázatban megadott térfogatokat.**

- 13. táblázat: 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén
 - 14. táblázat: 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén
1. Használjon 250 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval előretöltött infúziós zsákot, ami általában 265–275 ml teljes térfogatú oldatot tartalmaz.
 2. Az infúziós zsák bevonására fecskendővel, aseptikus körülmények között juttasson be 5,5 ml (stabilizáló) oldatot az infúziós zsákba. A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát. Dobja ki a maradék (stabilizáló) oldatot.
 3. Fecskendővel aseptikus körülmények között juttassa a szükséges térfogatú feloldott BLINCYTO-oldatot a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót és az oldatot (stabilizálót) tartalmazó infúziós zsákba. A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát.
 - 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén a feloldott BLINCYTO megfelelő térfogatát lásd a 13. táblázatban.
 - 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén a feloldott BLINCYTO megfelelő térfogatát (BSA-alapú dózis) lásd a 14. táblázatban.
 - Dobja ki a maradék elkészített BLINCYTO-oldatot tartalmazó injekciós üveget.
 4. Aseptikus körülmények között csatlakoztassa az intravénás szerelékét az infúziós zsákhoz a steril, 0,2 mikron pórusméretű beépített filterrel. Győződjön meg arról, hogy az infúziós szerelék kompatibilis az infúziós pumpával.
 5. Távolítsa el a levegőt az infúziós zsákból. Ez különösen fontos ambuláns infúziós pumpa használatakor.
 6. **Kizárólag a VÉGSŐ előkészített BLINCYTO oldatos infúziót tartalmazó zsákban lévő folyadékkal töltsen fel az intravénás infúziós szerelékét.**
 7. Tárolja hűtőszekrényben 2 °C - 8 °C-on, ha nem használja fel azonnal.

13. táblázat 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek: az infúziós zsákhhoz adandó 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, (stabilizáló) oldat és a feloldott BLINCYTO térfogatai

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)			250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)			5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúzió-sebesség	Feloldott BLINCYTO	
			Térfogat	Injekciós üveg
24 óra	9 mikrogramm/nap	10 ml/óra	0,83 ml	1
	28 mikrogramm/nap	10 ml/óra	2,6 ml	1
48 óra	9 mikrogramm/nap	5 ml/óra	1,7 ml	1
	28 mikrogramm/nap	5 ml/óra	5,2 ml	2
72 óra	9 mikrogramm/nap	3,3 ml/óra	2,5 ml	1
	28 mikrogramm/nap	3,3 ml/óra	8 ml	3
96 óra	9 mikrogramm/nap	2,5 ml/óra	3,3 ml	2
	28 mikrogramm/nap	2,5 ml/óra	10,7 ml	4

14. táblázat 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén: az infúziós zsákhhoz hozzáadandó 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, (stabilizáló) oldat és feloldott BLINCYTO térfogatai

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m ²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
24 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	10 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	10 ml/óra	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			

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m ²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
48 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	5 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	5 ml/óra	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			

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m ²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
72 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	3,3 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	3,3 ml/óra	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			

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m ²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
96 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	2,5 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	2,5 ml/óra	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 = testfelszín (body surface area)

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1047/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 23.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. április 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Egyesült Királyság

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a BLINCYTO forgalmazását megelőzően minden tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktató program tartalmára és formájára vonatkozóan, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módjait, valamint a program egyéb szempontjait.

Az oktatóprogram célja az, hogy tájékoztasson a BLINCYTO-val kapcsolatos legfontosabb kockázatokról, nevezetesen a gyógyszerelési hibákról és a neurológiai eseményekről.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy valamennyi tagállamban, ahol a BLINCYTO forgalomba kerül, minden egészségügyi szakembert, valamint beteget és gondviselőt, akik a BLINCYTO felírásában, elosztásában és alkalmazásában érintettek, a következő tájékoztató csomagokkal ellátja:

- Orvosoknak szóló tájékoztató anyag
- Gyógyszerészeknek szóló tájékoztató anyag
- Gondozást végző egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató anyag
- Betegeknek/Gondviselőknek szóló tájékoztató anyag
- Betegkártya

Az **Orvosoknak szóló tájékoztató anyag** tartalmazza:

1. Link az **Alkalmazási előírás** (SmPC) eléréséhez
2. Az **orvosoknak szóló tájékoztatót** a következő kulcselemeket tartalmazva:
 - Figyelemfelhívást a mellékhatás jelentés fontosságára
 - A legfontosabb információkat a BLINCYTO-kezelésről: alkalmazásáról és adagolásáról, a kórházi benttartózkodás időtartamáról, a kezelés megszakításáról és/vagy végleges abbahagyásáról
 - Arra vonatkozó kérést, hogy biztosítsanak oktató anyagokat a gyógyszerészeknek, a gondozást végző egészségügyi szakembereknek és a betegeknek/gondozóiknak
 - Arra vonatkozó kérést, hogy adjanak tanácsot és tájékoztató anyagokat a betegeknek/gondozóiknak

Gyógyszerelési hibák

- A BLINCYTO-nál megfigyelt gyógyszerelési hibákról szóló legfontosabb információk

Neurológiai események

- A BLINCYTO-nál megfigyelt neurológiai eseményekről és a neurotoxicitás kezeléséről szóló legfontosabb információk
- Ajánlást a betegek folyamatos ellenőrzésére a neurológiai események okozta panaszok és tünetek felismerése érdekében

Tanácsadás a betegnek:

- A legfontosabb üzeneteket, nevezetesen a betegeknek szóló ajánlásokat, amiket a tanácsadás során közvetíteni kell a betegek felé:
 - Ne vezessen gépjárművet, amíg BLINCYTO-t kap
 - Hogyan csökkentse a gyógyszerelési hibák kockázatát az infúziós pumpa használata során
 - Forduljon kezelőorvosához/a gondozást végző egészségügyi szakemberhez, ha neurológiai tüneteket észlel, vagy ha problémái merülnek fel az infúziós pumpa használatával

A Gyógyszereszeknek szóló tájékoztató anyag tartalmazza:

1. Link az **Alkalmazási előírás** (SmPC) eléréséhez
2. A **gyógyszereszeknek szóló tájékoztatót** a következő kulcselemeket tartalmazva:
 - Figyelemfelhívást a mellékhatás jelentés fontosságára
 - A BLINCYTO-nál megfigyelt gyógyszerelési hibákról szóló legfontosabb információkat és a BLINCYTO adagolását
 - A BLINCYTO intravénás infúziós oldat aszeptikus körülmények között, aszeptikus eljárással történő elkészítéséről és hígításáról szóló legfontosabb információkat.

A gondozást végző egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató anyag tartalmazza:

1. Link az **Alkalmazási előírás** (SmPC) eléréséhez
2. A **gondozást végző egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatót** a következő kulcselemeket tartalmazva:
 - Figyelemfelhívást a mellékhatás jelentés fontosságára
 - Leírást, ami kifejezetten a BLINCYTO beadásának menetéről szól
 - A neurológiai eseményekről, a beteg folyamatos ellenőrzéséről, valamint a neurológiai események korai jeleinek és tüneteinek kezeléséről szóló legfontosabb információkat
 - A BLINCYTO-nál megfigyelt gyógyszerelési hibákról szóló legfontosabb információkat
 - A legfontosabb üzeneteket, nevezetesen a betegeknek szóló ajánlásokat, amiket a tanácsadás során közvetíteni kell a betegek felé:
 - Ne vezessen gépjárművet, amíg BLINCYTO-t kap
 - Hogyan csökkentse a gyógyszerelési hibák kockázatát az infúziós pumpa használata során
 - Forduljon kezelőorvosához/a gondozást végző egészségügyi szakemberhez, ha neurológiai tüneteket észlel, vagy ha problémái merülnek fel az infúziós pumpa használatával

A betegeknek (a gondviselőket is ideértve) szóló tájékoztató anyag tartalmazza:

1. A **betegeknek szóló tájékoztatót** a következő kulcselemeket tartalmazva:
 - Figyelemfelhívást a mellékhatás bejelentés fontosságára
 - Leírást a BLINCYTO beadásának menetéről, valamint, hogy hogyan csökkentse a gyógyszerelési hibák kockázatát az infúziós pumpa használata során
 - A főbb neurológiai panaszokat és/vagy tüneteket, és annak fontosságát, hogy haladéktalanul tájékoztassák kezelőorvosukat, gyógyszerészüket vagy a gondozásukat végző egészségügyi szakembert, ha neurológiai tünetek jelentkeznek
 - Ajánlást a betegeknek, hogy tartózkodjanak a gépjárművezetéstől a BLINCYTO-kezelés alatt

2. Link a **Betegtájékoztató** eléréséhez

A **Betegkártya** tartalmazza:

- Figyelmeztetést a beteget – akár sürgősségi ellátást igénylő állapotokban – kezelő egészségügyi szakembernek arra vonatkozóan, hogy a beteg BLINCYTO-kezelés alatt áll
 - A BLINCYTO-t felíró kezelőorvos elérhetőségeit
 - A BLINCYTO-kezelés elkezdésének dátuma
 - Arra vonatkozó információt, hogy mikor kell orvoshoz vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez fordulni
 - Figyelemfelhívást a mellékhatás bejelentés fontosságára
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): 20150136-os vizsgálat: a blinatumomab biztonságosságára és hatékonyságára, valamint hasznosulására és kezelési gyakorlatára vonatkozó beavatkozással nem járó vizsgálat*.	Q42022

* A vizsgálati tervet az Európai Gyógyszerügynökség határozatát követő 2 hónapon belül kell elkészíteni és benyújtani az európai Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) értékelésre.

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): 20180130-as vizsgálat: a BLINCYTO hosszú távú biztonságosságának további jellemzése céljából végzett, beavatkozással nem járó vizsgálat, beleértve az éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő, korábban vagy blinatumomab-kezelést vagy kemoterápiát kapó, majd ezt követően transzplantált, gyermek- és serdülőkorú betegekre vonatkozó fejlődési szempontokat, a HSCT-t és a másodlagos rosszindulatú elváltozásokat.	Q32038

* A vizsgálati tervet az Európai Gyógyszerügynökség határozatát követő 3 hónapon belül kell elkészíteni és benyújtani az európai Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) értékelésre.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

BLINCYTO 38,5 mikrogramm por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz
blinatumomab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy port tartalmazó injekciós üveg 38,5 mikrogramm blinatumomabot tartalmaz.
Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után minden injekciós üveg 12,5 µg/ml blinatumomabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: citromsav-monohidrát (E330), trehalóz-dihidrát, lizin-hidroklorid, poliszorbát 80 és nátrium-hidroxid.
(Stabilizáló) Oldat: citromsav-monohidrát (E330), lizin-hidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz
1 db port tartalmazó injekciós üveg.
1 db (stabilizáló) oldatot tartalmazó injekciós üveg. Kizárólag nátrium-klorid zsákhoz adandó.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Elkészítést és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad rázni az elkészített oldatot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1047/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

BLINCYTO 38,5 µg por koncentrátumhoz
blinatumomab
Elkészítést és hígítást követően iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

(STABILIZÁLÓ) OLDATOT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

(Stabilizáló) Oldat.
BLINCYTO

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag nátrium-klorid zsákhoz adandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

BLINCYTO 38,5 mikrogramm por koncentrátumhoz és oldat oldatos infúzióhoz blinatumomab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosa a következő tájékoztató anyagokkal is ellátja Önt:
 - Tájékoztató füzet a betegek és gondozóik számára, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyeket ismernie kell, mielőtt BLINCYTO-t kap, illetve amíg a BLINCYTO-kezelés tart.
 - Betegkártya, amely tartalmazza az egészségügyi ellátó személyzet elérhetőségi adatait, valamint arra vonatkozó információkat, hogy mikor kell felhívnia az orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. A betegkártyát tartsa mindig magánál.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a BLINCYTO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BLINCYTO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a BLINCYTO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BLINCYTO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BLINCYTO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A BLINCYTO hatóanyaga a blinatumomab. Ez a gyógyszer a daganatellenes készítmények csoportjába tartozik, melyek a daganatsejteket veszik célba.

A BLINCYTO az akut limfoblasztos leukémiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. Az akut limfoblasztos leukémia a vér daganatos betegsége, melyre az jellemző, hogy a B-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek szabályozatlanul osztódnak. A gyógyszer képessé teszi az Ön immunrendszerét a kóros daganatos fehérvérsejtek megtámadására és elpusztítására. A BLINCYTO-t akkor alkalmazzák, ha a heveny limfoblasztos leukémia visszatért, vagy nem reagált a korábbi kezelésre (ezt relabáló/kezelésre nem reagáló heveny limfoblasztos leukémiának nevezik).

A gyógyszert olyan heveny limfoblasztos leukémiás felnőtt betegeknél is alkalmazzák, akiknél a korábbi kezelés után is maradtak kis számban rákos sejtek (ezt minimális reziduális/maradvány betegségnek nevezik).

A BLINCYTO az akut limfoblasztos leukémiában (ALL) szenvedő (1 éves vagy annál idősebb) gyermekkorú, serdülő és fiatal felnőtt betegek kezelésére szolgál olyan esetben, amikor a korábbi kezelések nem voltak hatásosak vagy megszűnt a hatásuk.

2. Tudnivalók a BLINCYTO alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a BLINCYTO-t:

- ha allergiás a blinatumomabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A BLINCYTO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike érvényes Önre. Lehetséges, hogy a BLINCYTO nem megfelelő az Ön számára:

- ha korábban bármikor voltak ideggyógyászati problémái, például reszketés (vagy remegés), érzészavar, görcsroham, emlékezetkiesés, zavartság, tájékozódási zavar, egyensúlyvesztés vagy beszédzavar. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg is vannak ideggyógyászati problémái vagy betegségei. Ha a leukémia az agyra és/vagy a gerincvelőre is ráterjedt, lehetséges, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezt az állapotot a BLINCYTO-kezelés megkezdése előtt. Kezelőorvosa kivizsgálást végez az idegrendszer állapotának felmérésére, mielőtt döntene a BLINCYTO alkalmazásáról. Lehetséges, hogy speciális ellátást fog kapni kezelőorvosától a BLINCYTO-kezelés alatt.
- ha aktív fertőzése van.
- ha a BLINCYTO korábbi alkalmazása után infúziós reakció jelentkezett. Ennek tünete lehet a sípoló légzés, bőrpír, arcduzzanat, nehézlégzés, alacsony vagy magas vérnyomás.
- ha úgy gondolja, hogy védőoltásra lesz szüksége a közeljövőben, ideértve azokat a védőoltásokat is, melyek külföldre utazás miatt szükségesek. Bizonyos védőoltások nem adhatók be két héttel a BLINCYTO-kezelés előtt, a kezelés alatt vagy a kezelés utáni hónapokban. Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy megkaphatja-e a védőoltást.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a BLINCYTO-kezelés alatt az alábbi reakciók bármelyikét észleli, ugyanis előfordulhat, hogy ezeket kezelni kell, illetve változtatni kell a gyógyszer adagján:

- ha görcsrohamot, beszédzavart vagy elkent beszédet, zavartságot és tájékozódási zavart vagy egyensúlyvesztést észlel.
- ha borzongás vagy hidegrázás vagy melegségérzet jelentkezik; ilyenkor meg kell mérnie a testhőmérsékletét, mivel előfordulhat, hogy lázas – ezek fertőzés tünetei lehetnek.
- ha az infúzió alatt bármikor reakció lépne fel, amely lehet szédülés, ájulásérzés, hányinger, arcduzzanat, nehézlégzés, sípoló légzés vagy kiütés.
- ha erős és tartós hasi fájdalom van, hányingerrel és hányással vagy nélkülük, mivel ezek egy súlyos és akár végzetes kimenetelű betegség, a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) tünetei lehetnek.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja Önt az ilyen reakciók okozta panaszok és tünetek felismerése érdekében.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a BLINCYTO-kezelés alatt teherbe esik. Kezelőorvosa beszélni fog Önnel a gyermeke védelmére szolgáló oltásokkal kapcsolatos óvintézkedésekről.

A BLINCYTO minden infúziós ciklusa előtt gyógyszereket fog kapni, melyek csökkentik a tumorlízis-szindrómának nevezett, potenciálisan életveszélyes szövődmény kialakulását, melyet a pusztuló daganatsejtek szétesése miatt létrejövő vérkémiai eltérések okoznak. Kaphat gyógyszereket a láz csillapítására is.

A kezelés alatt, különösen a kezelés indítása utáni első néhány napban súlyos fehérvérsejtszám-csökkenés (neutropénia), lázzal járó súlyos fehérvérsejtszám-csökkenés (lázás neutropénia), májenzimszint-emelkedés vagy húgysavszint-emelkedés jelentkezhethet. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezni az Ön vérképének ellenőrzésére a BLINCYTO-kezelés alatt.

Gyermekek és serdülők

A BLINCYTO nem alkalmazható gyermekeknél 1 éves kor alatt.

Egyéb gyógyszerek és a BLINCYTO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fogamzásgátlás

Azonak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés során és az utolsó kezelés utáni 48 órában. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Terhesség

A BLINCYTO terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de hatásmechanizmusa alapján a BLINCYTO ártalmas lehet a még meg nem született gyermekére. Ne alkalmazza a BLINCYTO-t terhesség alatt kivéve, ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy ez a legmegfelelőbb gyógyszer az Ön számára.

Ha a BLINCYTO-kezelés ideje alatt teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Kezelőorvosa beszélni fog Önnel a gyermeke védelmére szolgáló oltásokkal kapcsolatos óvintézkedésekről.

Szoptatás

Nem szabad szoptatnia a kezelés alatt és az utolsó kezelés befejezése után még legalább 48 óráig. Nem ismert, hogy a BLINCYTO kiválasztódik-e az anyatejbe, azonban a szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen nehéz gépeket, és ne vegyen részt veszélyes tevékenységekben a BLINCYTO-kezelés alatt. A BLINCYTO ideggyógyászati problémákat, például szédülést, görcsrohamot, zavartságot, koordinációs és egyensúlyzavart okozhat.

A BLINCYTO nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz egy 24 órás infúzióra vonatkoztatva, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a BLINCYTO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A BLINCYTO alkalmazása

A BLINCYTO-t 4 héten át folyamatosan, vénán keresztül (intravénásan) fogja kapni, infúziós pumpa segítségével (ez egy kezelési ciklus). Ezután 2 hétig tartó szünet következik, amikor nem fog infúziót kapni. Az egyes kezelési ciklusok alatt folyamatosan Önben fog maradni az infúziós katéter.

A BLINCYTO-kezelés általában 2 cikusból áll ha Ön relabáló/kezelésre nem reagáló, heveny limfoblasztos leukémiában szenved, vagy 1 kezelési cikusból, ha Ön minimális reziduális/maradvány, heveny limfoblasztos leukémiában szenved. Ha Ön reagál erre a kezelésre, kezelőorvosa további 3 ciklus kezelés alkalmazása mellett dönthet. A kezelési ciklusok száma és az adagolás attól függ, hogy mennyire tolerálja a BLINCYTO-t és hogyan reagál a gyógyszerre. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy mennyi ideig fog tartani a kezelése. Nagy kockázatú, első relapszusú heveny limfoblasztos leukémiában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a BLINCYTO 1 kezelési ciklusban kerül alkalmazásra. Attól függően, hogy mennyire tolerálja a BLINCYTO-t, előfordulhat, hogy megszakítják a kezelést.

Ha Ön relabáló/kezelésre nem reagáló, heveny limfoblasztos leukémiában szenved, a kezelés első 9 napját és a második ciklus első 2 napját ajánlott kórházban vagy a klinikán tölteni, a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas kezelőorvos vagy egészségügyi szakember felügyelete alatt.

Ha Ön minimális reziduális/maradvány, heveny limfoblasztos leukémiában szenved, a kezelés első 3 napját és a további ciklusok első 2 napját ajánlott kórházban vagy a klinikán tölteni, a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas kezelőorvos vagy egészségügyi szakember felügyelete alatt.

Nagy kockázatú, első relapszusú heveny limfoblasztos leukémiában szenvedő gyermekek és serdülők esetében a BLINCYTO kezelési ciklus első 3 napját ajánlott kórházban vagy a klinikán tölteni, a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas kezelőorvos vagy egészségügyi szakember felügyelete alatt.

Amennyiben ideggyógyászati problémái vannak vagy voltak korábban, a kezelés első 14 napját ajánlott kórházban vagy a klinikán tölteni. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a kezdeti kórházi tartózkodás után folytathatja-e otthonában a kezelést. A kezelés során szükség lehet az infúziós zsák cseréjére, melyet a gondozását végző egészségügyi szakember végez.

Kezelőorvosa határozza meg, hogy mikor kell cserélni a BLINCYTO infúziós zsákot, amelyre 1-4 naponta kerülhet sor. Az infúzió sebessége magasabb vagy alacsonyabb lehet attól függően, hogy milyen gyakran cserélik a zsákot.

Első ciklus

Ha Önnel relabáló/kezelésre nem reagáló, heveny limfoblasztos leukémiája van, és az Ön testtömege eléri vagy meghaladja a 45 kg-ot, az első ciklusban javasolt kezdőadag naponta 9 mikrogramm, 1 héten át. Kezelőorvosa ezután dönthet úgy, hogy az adagot naponta 28 mikrogrammra emeli a kezelés 2., 3. és 4. hetében.

Ha az Ön testtömege kevesebb 45 kg-nál, az első ciklusban javasolt kezdőadag meghatározása a testtömeg és a testmagasság alapján történik. Kezelőorvosa ezután dönthet úgy, hogy a kezelés 2., 3. és 4. hetében emeli az adagot.

Ha Önnek minimális reziduális/maradvány, heveny limfoblasztos leukémiája van, a BLINCYTO dózisa naponta 28 mikrogramm lesz az első ciklus alatt.

Ha Ön nagy kockázatú, első relapszusú heveny limfoblasztos leukémiában szenvedő gyermek vagy serdülő, és a testtömege kevesebb 45 kg-nál, az 1. ciklusban ajánlott adag testtömege és a magassága alapján kerül megállapításra. Ha az Ön testtömege eléri vagy meghaladja a 45 kg-ot, az 1. ciklusban a BLINCYTO adagja naponta 28 mikrogramm lesz.

További ciklusok

Ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy Önnek több ciklus BLINCYTO-kezelést kell adni, és az Ön testtömege eléri vagy meghaladja a 45 kg-t, akkor az infúziós pumpát napi 28 mikrogramm beadására állítja be.

Ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy Önnek több ciklus BLINCYTO-kezelést kell adni, és az Ön testtömege kevesebb 45 kg-nál, akkor az infúziós pumpát az Ön testtömege és magassága alapján meghatározott értékre állítja be.

Minden BLINCYTO-ciklus előtt alkalmazott gyógyszerek

A BLINCYTO-kezelés előtt más gyógyszereket (előkezelést) kap az infúziós reakciók és más lehetséges mellékhatások csökkentése érdekében. Ezek között kortikoszteroidok (pl. dexametazon) is lehetnek.

Infúziós katéter

Ha infúziós katétere van, nagyon fontos, hogy a katéter körüli területet tisztán tartsa, ellenkező esetben fertőzést kaphat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan tartsa tisztán a katéter helyét.

Infúziós pumpa és intravénás szerelék

Ne változtassa meg a pumpa beállításait, abban az esetben sem, ha probléma jelentkezik, vagy ha a pumpa figyelmeztető hangjelzést ad. A pumpa beállításainak módosítása túl magas vagy túl alacsony adagot eredményezhet.

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- probléma van a pumpával, vagy ha a pumpa figyelmeztető hangjelzést ad
- az infúziós zsák kiürül a tervezett zsákcsere előtt
- az infúziós pumpa váratlanul leáll. Ne próbálja meg újraindítani a pumpát.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsot ad Önnek arra vonatkozóan, hogy miként végezze napi tevékenységeit az infúziós pumpa alkalmazása mellett. Lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha kérdése van.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások közül néhány súlyos lehet.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik Önnél:

- borzongás, hidegrázás, láz, gyors szívverés, alacsony vérnyomás, izomfájdalom, fáradtság, köhögés, nehézlégzés, zavartság, bőrpír, duzzanat vagy váladékozás az érintett területen vagy az infúziós szerelék helyén – ezek fertőzés jelei lehetnek.

- ideggyógyászati események: reszketés (vagy remegés), zavartság, agyi működészavar (enkefalopátia), kommunikációs nehézség (beszédzavar, afázia), görcsroham (görcsös vonaglás).
- láz, duzzanat, hidegrázás, alacsony vagy magas vérnyomás és folyadék a tüdőben, mely súlyossá válhat – ezek az úgynevezett citokinfelszabadulási tünetegyüttes jelei lehetnek.
- ha erős és tartós hasi fájdalma van, hányingerrel és hányással vagy nélkülük, mivel ezek egy súlyos és akár végzetes kimenetelű betegség, a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreáitisz) tünetei lehetnek.

A BLINCYTO-kezelés csökkentheti bizonyos fehérvérsejtek számát láz kíséretében vagy anélkül (lázás neutropénia vagy neutropénia), vagy a vér kálium-, húgysav- és foszfátszintjének emelkedését, illetve a vér kalciumszintjének csökkenését okozhatja (tumorlízis-szindróma). Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezni a BLINCYTO-kezelés alatt.

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- baktériumok, vírusok által okozott vagy más típusú fertőzések a vérben
- bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése lázzal vagy anélkül ([lázás] neutropénia, leukopénia), vörösvértestszám-csökkenés, vérlemezkeshám-csökkenés
- láz, duzzanat, hidegrázás, alacsony vagy magas vérnyomás és folyadék a tüdőben, mely súlyossá válhat (citokinfelszabadulási tünetegyüttes)
- álmatlanság
- fejfájás, reszketés (vagy remegés)
- gyors szívverés (tahikardia)
- alacsony vérnyomás
- magas vérnyomás (hipertónia)
- köhögés
- hányinger, hasmenés, hányás, székrekedés, hasi fájdalom
- kiütés
- hátfájás, végtagfájdalom
- láz (pirexia); az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat (ödéma), hidegrázás
- az immunglobulinoknak nevezett ellenanyagok alacsony szintje, melyek az immunrendszert segítik a fertőzések leküzdésében (csökkent immunglobulinszint)
- magas májenzimszintek (GPT, GOT, GGT)
- infúzióval összefüggő reakciók, melyek lehetnek a zihálás, bőrpír, arcduzzanat, nehézlégzés, alacsony vérnyomás, magas vérnyomás.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- súlyos fertőzés, mely szervelégtelenséghez, sokkhoz vagy halálhoz vezethet (szepszis)
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- gombák által okozott fertőzés
- fehérvérsejtszám-növekedés (leukocitózis), bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése (limfopénia)
- allergiás reakció
- a daganatellenes kezelés után jelentkező szövödmények, melyek a vér kálium-, húgysav- és foszfátszintjének emelkedéséhez, illetve kalciumszintjének csökkenéséhez vezetnek (tumorlízis-szindróma)
- zavartság, tájékozódási zavar
- agyi működészavar (enkefalopátia), például kommunikációs nehézség (beszédzavar, afázia), bizsergő érzés a bőrben (fonákézés), görcsroham, gondolkodási vagy gondolatfeldolgozási zavar, emlékezetzavar, nehézség a mozdulatok szabályozásában (ataxia)
- álmoság érzése (szomnolencia), zsibbadás, szédülés

- a fejet és a nyakat érintő idegi problémák, mint például látászavarok, lelógó szemhéj és/vagy petyhüdt izmok az arc egyik oldalán, halláscsökkenés vagy nyelési nehézség (agyideg rendellenesség)
- sípoló légzés vagy nehézlégzés (diszpnoé), légszomj (légzési zavar)
- kipurulás
- hurutos köhögés
- magas bilirubinszint a vérben
- csontfájdalom
- mellkas- vagy egyéb fájdalom
- bizonyos enzimek megemelkedett szintje, beleértve a vérenzimeket
- testtömegnövekedés

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- a fehérvérsejtek túlzott aktiválódása, ami gyulladással jár (hemofagocitázis)
- nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia)
- láz, duzzanat, hidegrázás, alacsony vagy magas vérnyomás és folyadék a tüdőben, mely súlyos és halálos kimenetelű lehet (citokinvihar)
- kapilláriszivárgás-szindróma – ennek az állapotnak az a jellegzetessége, hogy a vérerekből folyadék szivárog a test szöveteibe
- nehezített beszéd

Ezenkívül a serdülőknél és gyermekeknél gyakrabban előforduló mellékhatások a következők:

- vörösvértestszám-csökkenés (vérszegénység), vérlemezkészám-csökkenés (trombocitopénia), bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia)
- láz
- az infúzióval összefüggő reakciók, közöttük arcduzzanat, alacsony vérnyomás, magas vérnyomás (infúzióval összefüggő reakció)
- testtömeg-növekedés
- magas vérnyomás (hipertónia)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BLINCYTO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üvegek:

- Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandók és szállítandók.
- Nem fagyaszthatók!
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandók.

Elkészített oldat (BLINCYTO-oldat):

- A hűtőszekrényben tárolt elkészített oldatot 24 órán belül fel kell használni. Másik lehetőségként az injekciós üvegek szobahőmérsékleten (legfeljebb 27 °C-on), legfeljebb 4 óra időtartamban tárolhatók.

Hígított oldat (elkészített infúziós zsák):

Ha az infúziós zsák cseréjére az Ön otthonában kerül sor:

- A BLINCYTO oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákok speciális, hűtőtasakokat tartalmazó csomagolásban érkeznek.
 - Ne nyissa ki a csomagot!
 - A csomag szobahőmérsékleten (legfeljebb 27 °C-on) tárolandó.
 - A csomag hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!
- A csomagot a gondozását végző egészségügyi szakember bontja fel, és az infúziós zsákokat hűtőszekrényben kell tárolni az infúzió beadásáig.
- A hűtőszekrényben tárolt infúziós zsákokat az elkészítéstől számított 10 napon belül fel kell használni.
- Szobahőmérsékleten (legfeljebb 27 °C-on) tárolva az oldatot 96 órán belül be kell adni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BLINCYTO?

- A készítmény hatóanyaga a blinatumomab. Minden, port tartalmazó injekciós üveg 38,5 mikrogramm blinatumomabot tartalmaz. Az injekcióhoz való vízzel történő elkészítés 12,5 mikrogramm/ml blinatumomab-végkoncentrációt eredményez.
- A por egyéb összetevői: citromsav-monohidrát (E330), trehalóz-dihidrát, lizin-hidroklorid, poliszorbát 80 és nátrium-hidroxid.
- A (stabilizáló) oldat összetevői: citromsav-monohidrát (E330), lizin-hidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen a BLINCYTO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A BLINCYTO egy por koncentrátumhoz és oldat oldatos injekcióhoz.

A BLINCYTO csomagolásában az alábbiak találhatók:

- 1 db injekciós üveg, mely fehér vagy törtfehér port tartalmaz.
- 1 db injekciós üveg, mely színtelen vagy halványsárga, tiszta oldatot tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

Gyártó

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 0606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A BLINCYTO oldatos infúziót állandó áramlási sebességű, folyamatos intravénás infúzió formájában, infúziós pumpa segítségével, legfeljebb 96 óra alatt kell beadni.

Relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL

A javasolt napi adag megállapítása a beteg testtömege alapján történik. A 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek fix dózist kapnak, míg a 45 kg-nál kevesebb testtömegű betegek esetén a dózist a testfelszín (BSA, body surface area) alapján kell kiszámítani. A relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-ALL esetében javasolt napi adagot lásd az alábbi táblázatban.

Beteg testtömege	1. ciklus			További ciklusok	
	1-7. nap	8-28. nap	29-42. nap	1-28. nap	29-42. nap
45 kg-os vagy nagyobb (<i>fix dózis</i>)	9 mikrogramm/nap folyamatos infúzióban	28 mikrogramm/nap folyamatos infúzióban	14 nap kezelésmentes időszak	28 mikrogramm/nap folyamatos infúzióban	14 nap kezelésmentes időszak
45 kg-nál kevesebb (<i>BSA-alapú dózis</i>)	5 mikrogramm/m ² /nap folyamatos infúzióban (<i>a 9 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni</i>)	15 mikrogramm/m ² /nap folyamatos infúzióban (<i>a 28 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni</i>)		15 mikrogramm/m ² /nap folyamatos infúzióban (<i>a 28 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni</i>)	

A nagy kockázatú, első relapszusú B ALL ben szenvedő gyermekek és serdülők 1 ciklus BLINCYTO-kezelésben részesülhetnek az indukció és 2 blokk konszolidációs kemoterápia után. A nagy kockázatú, első relapszusú B-ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, az indukciós kemoterápia után a beteg testtömege alapján ajánlott napi dózist lásd az alábbi táblázatban.

Egy konszolidációs ciklus	45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek (fix dózis)	45 kg-nál kisebb testtömegű betegek (BSA-alapú dózis)
1-28. nap	28 mikrogramm/nap	15 mikrogramm/m ² /nap (28 mikrogramm/nap dózist nem szabad túllépni)

MRD-pozitív, éretlen B-sejtes ALL

A BLINCYTO javasolt adagolása naponta 28 mikrogramm minden egyes 4 hetes kezelési ciklus alatt.

Az intravénás szerelék feltöltésének beszámítása miatt és annak biztosítására, hogy a beteg megkapja a teljes BLINCYTO-dózist, az induló térfogat (270 ml) több, mint a betegnek beadott térfogat (240 ml).

Az előkészített BLINCYTO végső infúziós oldatot az elkészített infúziós zsákon elhelyezett gyógyszerári címke utasításainak megfelelően kell beadni, az alábbi állandó infúziós sebességek egyikével:

- 10 ml/óra infúziós sebesség 24 órán át
- 5 ml/óra infúziós sebesség 48 órán át
- 3,3 ml/óra infúziós sebesség 72 órán át
- 2,5 ml/óra infúziós sebesség 96 órán át

Az infúzió időtartamát a kezelőorvos az infúziós zsákok cseréjének gyakoriságát és a beteg testtömegét figyelembe véve határozza meg. A BLINCYTO beadott terápiás céldózisa nem változik.

Aszeptikus elkészítés

Aszeptikus körülmények között kell elkészíteni az infúziót. A BLINCYTO elkészítését:

- aszeptikus körülmények között, erre betanított szakdolgozónak kell végeznie a helyes gyakorlati eljárásoknak, különösen a parenterális készítmények aszeptikus elkészítésére vonatkozó szabályoknak megfelelően.
- laminár boxban vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás szerek biztonságos kezelésére vonatkozó standard óvintézkedések betartásával.

A gyógyszerelési hibák (így az alul- és túladagolás) minimalizálása érdekében nagyon fontos az elkészítésre és beadásra vonatkozó – ebben a részben megadott – utasítások pontos betartása.

Egyéb utasítások

- A BLINCYTO kompatibilis a poliolefin, PVC non-dietil-hexil-ftalát (non-DEHP) vagy etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákokkal/pumpakazettákkal.
- Az infúzió befejezésekor bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az oldatos infúzió elkészítése

Az alábbi eszközökre is szükség lesz, melyek azonban **nincsenek** mellékelve a csomagolásban

- Steril, egyszer használatos, eldobható fecskendők
- 21–23 G-s tű(k) (ajánlott)
- Injekcióhoz való víz

- Infúziós zsák, mely 250 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz;
 - Az aszeptikus átvitelek számát minimalizálandó, 250 ml-es, előretöltött infúziós zsákot használjon. **A BLINCYTO adagszámítások a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció általános 265–275 ml túltöltési térfogatán alapulnak.**
 - Kizárólag poliolefin, PVC non-dietil-hexil-ftalát (non-DEHP) vagy etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákokat/pumpakazettákat használjon.
- Poliolefin, PVC non-DEHP vagy EVA intravénás szerelék steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő kapacitással rendelkező, 0,2 µm pórusméretű beépített filterrel.
 - Győződjön meg róla, hogy a szerelék kompatibilis az infúziós pumpával.

A BLINCYTO-t az injekcióhoz való vízzel oldja fel. Ne használja a (stabilizáló) oldatot a BLINCYTO feloldására!

Az infúziós szerelék feltöltéséhez kizárólag a VÉGSŐ előkészített BLINCYTO oldatos infúziót tartalmazó zsákban lévő folyadékot használja. Tilos a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót használni a feltöltéshez.

A BLINCYTO feloldása

1. Határozza meg az adaghoz és az infúzió időtartama alatt szükséges BLINCYTO injekciós üvegek számát.
2. Fecskendő használatával oldjon fel minden egyes injekciós üveg BLINCYTO port koncentrátumhoz 3 ml injekcióhoz való vízben. A vizet irányítsa a BLINCYTO injekciós üveg oldalára, és ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - **Ne használja a (stabilizáló) oldatot a BLINCYTO por koncentrátumhoz feloldására!**
 - Az injekcióhoz való víz koncentrátumhoz való porhoz adása 12,5 mikrogramm/ml BLINCYTO-végkoncentrációt eredményez 3,08 ml össztérfogatban.
3. A túlzott habképződés elkerülése érdekében óvatosan forgassa körkörösén az üveg tartalmát.
 - **Ne rázza fel!**
4. Az elkészítés során és az infúzió beadása előtt nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. A keletkezett oldat tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű.
 - **Ne használja az oldatot, ha zavaros vagy kicsapódott!**

A BLINCYTO infúziós zsák előkészítése

Minden BLINCYTO infúziós zsák esetében ellenőrizze az előírt adagot és az infúzió időtartamát. A hibák minimalizálása érdekében **a BLINCYTO infúziós zsák előkészítéséhez használja az 1. és 2. táblázatban megadott térfogatokat.**

- 1. táblázat: 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén
 - 2. táblázat: 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén
1. Használjon 250 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval előretöltött infúziós zsákot, ami általában 265–275 ml teljes térfogatú oldatot tartalmaz.
 2. Az infúziós zsák bevonására fecskendővel, aszeptikus körülmények között juttasson be 5,5 ml (stabilizáló) oldatot az infúziós zsákba. A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát. Dobja ki a maradék (stabilizáló) oldatot.
 3. Fecskendővel aszeptikus körülmények között juttassa a szükséges térfogatú feloldott BLINCYTO-oldatot a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót és az oldatot (stabilizálót) tartalmazó infúziós zsákba. A habképződés elkerülése érdekében óvatosan keverje össze a zsák tartalmát.
 - 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetén a feloldott BLINCYTO megfelelő térfogatát lásd az 1. táblázatban.
 - 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén a feloldott BLINCYTO megfelelő térfogatát (BSA-alapú dózis) lásd a 2. táblázatban.
 - Dobja ki a maradék elkészített BLINCYTO-oldatot tartalmazó injekciós üveget.

4. Aszeptikus körülmények között csatlakoztassa az intravénás szerelékét az infúziós zsákhoz a steril, 0,2 mikron pórusméretű beépített filterrel. Győződjön meg arról, hogy az infúziós szerelék kompatibilis az infúziós pumpával.
5. Távolítsa el a levegőt az infúziós zsákból. Ez különösen fontos ambuláns infúziós pumpa használatakor.
6. **Kizárólag a VÉGSŐ előkészített BLINCYTO oldatos infúziót tartalmazó zsákban lévő folyadékkal töltsse fel az intravénás infúziós szerelékét.**
7. Tárolja hűtőszekrényben 2 °C - 8 °C-on, ha nem használja fel azonnal.

1. táblázat 45 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek: az infúziós zsákhoz adandó 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, (stabilizáló) oldat és feloldott BLINCYTO térfogatai

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)			250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)			5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúzió-sebesség	Feloldott BLINCYTO	
			Térfogat	Injekciós üveg
24 óra	9 mikrogramm/nap	10 ml/óra	0,83 ml	1
	28 mikrogramm/nap	10 ml/óra	2,6 ml	1
48 óra	9 mikrogramm/nap	5 ml/óra	1,7 ml	1
	28 mikrogramm/nap	5 ml/óra	5,2 ml	2
72 óra	9 mikrogramm/nap	3,3 ml/óra	2,5 ml	1
	28 mikrogramm/nap	3,3 ml/óra	8 ml	3
96 óra	9 mikrogramm/nap	2,5 ml/óra	3,3 ml	2
	28 mikrogramm/nap	2,5 ml/óra	10,7 ml	4

2. táblázat 45 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén: az infúziós zsákhhoz hozzáadandó 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, (stabilizáló) oldat és feloldott BLINCYTO térfogatai

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml töltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m ²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
24 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	10 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	10 ml/óra	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			

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
48 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	5 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	5 ml/óra	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			

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml túltöltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
72 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	3,3 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	3,3 ml/óra	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			

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció (induló térfogat)				250 ml (szokásos 265-275 ml töltési térfogat)	
Oldat (stabilizáló) (fix térfogat 24, 48, 72 és 96 órás infúzió időtartamhoz)				5,5 ml	
Infúzió időtartam	Dózis	Infúziósebesség	BSA (m ²)	Feloldott BLINCYTO	
				Térfogat	Injekciós üveg
96 óra	5 mikrogramm/ m ² /nap	2,5 ml/óra	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 óra	15 mikrogramm/ m ² /nap	2,5 ml/óra	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 = testfelszín (body surface area)

Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat az alkalmazási előírás 4.2 pontja tartalmazza.

Az alkalmazás módja

Fontos megjegyzés: Tilos a BLINCYTO infúziós szerelék vagy intravénás katéter átmosása, különösen az infúziós zsákok cseréjekor. A zsákok cseréjét vagy az infúzió befejezését követő átmosás többledóvizt eredményezhet, és így szövődményt okozhat. Többlumenű vénás katéteren keresztüli beadáskor a BLINCYTO-t kizárólag külön – erre a célra használt – lumenen keresztül szabad beadni.

A BLINCYTO oldatos infúziót állandó áramlási sebességű, folyamatos intravénás infúzió formájában, infúziós pumpa segítségével, legfeljebb 96 óra alatt kell beadni.

A BLINCYTO oldatos infúziót steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő kapacitással rendelkező, 0,2 mikrométer pórusméretű, beépített filterrel ellátott intravénás szereléken keresztül kell beadni.

Sterilitási okokból legalább 96 óránként egészségügyi szakembernek kell elvégeznie az infúziózsák cseréjét.

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek:

5 év (2 °C - 8 °C)

Elkészített oldat:

Használatra kész formában kémiaiilag és fizikailag bizonyítottan stabil marad 24 órán keresztül 2 °C - 8 °C-on, illetve 4 órán keresztül 27 °C-on vagy az alatti hőmérsékleten tárolva.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal hígítani kell, kivéve, ha a feloldás olyan módszerrel történt, mely kizárja a mikrobiológiai szennyeződés lehetőségét. Ha nem hígítják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolás hosszárért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Hígított oldat (elkészített infúziós zsák)

Használatra kész formában kémiaiilag és fizikailag bizonyítottan stabil marad 10 napon keresztül 2 °C - 8 °C-on, illetve 96 órán keresztül 27 °C-on vagy az alatti hőmérsékleten tárolva.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós zsákokat azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a tárolás hosszárért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő 2 °C - 8 °C-on történő tárolás esetén nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték a hígítást.