

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BLINCYTO 38,5 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriviaal sisaldab 38,5 mikrogrammi blinatumomabi (*blinatumomabum*).

Pärast lahustamist süsteveega on blinatumomabi lõppkontsentratsioon 12,5 mikrogrammi/ml.

Blinatumomabi toodetakse hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus.

BLINCYTO pulber (kontsentraadi pulber): valge kuni valkjas pulber.

Lahus (stabilisaator): värvitu kuni kergelt kollakas, selge lahus, mille pH on 7,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BLINCYTO monoteeraapia on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel on CD19-positiivne retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (ALL). Philadelphia kromosoom-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidel peab olema ebaõnnestunud ravi vähemalt 2 türosiinkinaasi inhibiitoriga (TKI-d) ja neil ei tohi olla alternatiivseid ravivõimalusi.

BLINCYTO monoteeraapia on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivne CD19-positiivne B-eellasrakuline ALL esimeses või teises täielikus remissioonis koos minimaalse residuaalse haigusega (MRD), mis on 0,1% või suurem.

BLINCYTO monoteeraapia on näidustatud 1-kuu vanuste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivne CD19-positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia, mis on refraktaarne või retsidiveerunud pärast vähemalt kahte eelmist ravi või retsidiveerunud pärast eelnevat allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist.

BLINCYTO monoteeraapia on näidustatud osana konsolideerivast ravist 1-kuu vanuste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivse CD19-positiivse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia suure taasretsidiveerumise riskiga esimene retsidiiv (vt lõik 4.2).

BLINCYTO monoteeraapia on näidustatud osana konsolideerivast ravist täiskasvanud patsientidele, kellel on esmadiagnoositud Philadelphia kromosoom-negatiivne CD19-positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja juhendama pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate ravis kogenud arst. BLINCYTO'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsientidele ja hooldajatele mõeldud teabeleht ja patsiendikaart.

Retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-i raviks on soovitatav patsient hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 9 päevaks ning teise ravitsükli esimeseks 2 päevaks.

Philadelphia kromosoom-negatiivse MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-i raviks on soovitatav patsient hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 3 päevaks ja edasiste ravitsükli esimeseks 2 päevaks.

B-eellasrakulise ALL-i konsolideeriva ravi faasis on soovitatav patsient hospitaliseerida esimese ravitsükli esimeseks 3 päevaks ning teise ravitsükli esimeseks 2 päevaks.

Kesknärvisüsteemi varasema või kaasuva, kliiniliselt olulise patoloogiaga (vt lõik 4.4) patsiendid on soovitatav hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli 14 esimeseks päevaks. Teises ravitsükli soovitatakse hospitaliseerimist vähemalt 2 päevaks ja kliiniline otsus peab põhinema BLINCYTO talutavusel esimeses ravitsükli. Peab olema ettevaatlik, sest on täheldatud hilise algusega esimeste neuroloogiliste kõrvaltoimete teket.

Kõikide järgnevate ravitsükli alustamisel ja taasalustamisel (nt kui ravi on katkestatud 4 tunniks või kauem) on soovitatav arstlik jälgimine või hospitaliseerimine.

Annustamine

Retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline ALL

Retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsiendid võivad saada 2 ravitsükli. Üks ravitsükkel on püsiinfusioon kestusega 28 päeva (4 nädalat). Järjestikuste ravitsükli vahele jääb ravivaba periood kestusega 14 päeva (2 nädalat).

Patsiendid, kes on saavutanud täieliku remissiooni (CR/CRh*, ingl *complete remission/complete remission with partial haematological recovery* – täielik remissioon või täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) 2 ravitsükliga, võivad saada kuni 3 lisatsükli konsolideerivat ravi BLINCYTO'ga individuaalse kasu-riski hinnangu alusel.

Soovitatav ööpäevane annus vastavalt kehakaalule (vt tabel 1). Patsiendid, kelle kehakaal on vähemalt 45 kg, saavad fikseeritud annuse ja patsientidele, kelle kehakaal on alla 45 kg, arvutatakse annus vastavalt patsiendi kehapiinna suurusle (*body surface area*, BSA).

Tabel 1. BLINCYTO soovitatav annus retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-i korral

Kehakaal	1. ravitsükkel			Järgnevad tsüklid	
	1. kuni 7. päev	8. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	9 µg/ööpäevas püsi-infusioonina	28 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	14-päevane ravivaba periood	28 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	14-päevane ravivaba periood
Alla 45 kg (BSA-l põhinev annus)	5 µg/m ² /ööpäevas püsi-infusioonina (ei tohi ületada 9 µg/ööpäevas)	15 µg/m ² /ööpäevas püsi-infusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)		15 µg/m ² /ööpäevas püsi-infusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)	

Premedikatsiooni ja täiendava ravi soovitus

Täiskasvanud patsientidele tuleb 1 tund enne igat BLINCYTO ravitsükli algust intravenoosselt manustada 20 mg deksametasooni.

Lastele tuleb manustada 10 mg/m² deksametasooni (ei tohi ületada 20 mg) suukaudselt või intravenoosselt 6 kuni 12 tundi enne BLINCYTO manustamisega alustamist (1. tsükli 1. päev). Sellele peab järgnema 5 mg/m² deksametasooni manustamine suukaudselt või intravenoosselt 30 minuti jooksul enne BLINCYTO manustamise algust (1. tsükli 1. päev).

Iga ravitsükli esimese 48 tunni jooksul on palaviku langetamiseks soovitatav manustada antipüreetikumi (nt paratsetamooli).

Enne ravi BLINCYTO'ga ja ravi ajal on soovitatav intratekaalne profülaktiline keemiaravi, et vältida ALL-i taasteket kesknärvisüsteemis.

Eelfaasi ravi suure kasvajakoomusega patsientidel.

Patsiente, kelle luuüdis on leukeemilisi blaste $\geq 50\%$ või leukeemiliste blastide arv perifeerses veres on $> 15\,000/\text{mikroliiter}$, peab ravima deksametasooniga (annus ei tohi ületada 24 mg/ööpäevas).

MRD-positiivne B-eellasrakuline ALL

BLINCYTO kasutamise kaalumisel Philadelphia kromosoom negatiivse MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-i raviks tuleb kinnitada kvantitatiivne MRD valideeritud analüüsi abil, mille tundlikkus on vähemalt 10^{-4} (vt lõik 5.1). Kasutatavast meetodikast olenemata peab MRD kliinilisi analüüse tegema kvalifitseeritud personaliga labor, mis tunneb meetodikat ja kus järgitakse kindlaksmääratud tehnilisi juhiseid.

Patsiendid võivad saada 1 tsükli induktsioonravi ja seejärel kuni 3 täiendavat BLINCYTO konsolideeriva ravi tsükli. Üks BLINCYTO induktsioon- või konsolideerimisravi tsükkel on 28 päeva (4 nädalat) kestev intravenoosne püsiinfusioon, millele järgneb 14 päeva (2 nädala) pikkune ravivaba periood (kokku 42 päeva). Enamikul blinatumomabiga ravile alluvatel patsientidel avaldub toime pärast 1 ravitsükli (vt lõik 5.1). Seetõttu peab raviarst hindama ravi jätkamisega seotud võimalikku kasu ja ohte nende patsientide puhul, kelle hematoloogilised ja/või kliinilised näitajad pole pärast 1 ravitsükli paranenud. Soovitatavat ööpäevast annust vt tabelist 2.

Tabel 2. BLINCYTO soovitatav annus MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidele

Kehakaal	Ravitsükkel (-tsükliid)	
	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	28 µg ööpäevas	14-päevane ravivaba periood
Alla 45 kg (BSA-l põhinev annus)	15 µg/m ² ööpäevas (mitte ületada 28 µg ööpäevas)	14-päevane ravivaba periood

Premedikatsiooni ja täiendava ravi soovitus

1 tund enne iga BLINCYTO ravitsükli algust tuleb intravenoosselt manustada 100 mg prednisooni või selle ekvivalenti (nt 16 mg deksametasooni).

Iga ravitsükli esimese 48 tunni jooksul on palaviku langetamiseks soovitatav manustada antipüreetikumi (nt paratsetamooli).

Enne BLINCYTO'ga ravi alustamist ja ravi ajal on soovitatav intratekaalne profülaktiline keemiaravi, et vältida ALL-i taasteket kesknärvisüsteemis.

B-eellasrakulise ALL-i konsolideeriva ravi faas

BLINCYTO't manustatakse konstantse voolukiirusega intravenoosse püsiinfusioonina, kasutades infusioonipumpa. Üks ravitsükkel on 28 päeva (4 nädalat) kestev püsiinfusioon, millele järgneb 14 päeva (2 nädala) pikkune ravivaba periood. Patsiendid võivad saada BLINCYTO'ga kuni 4 konsolideeriva ravi tsükli.

Soovitatavat ööpäevast annust täiskasvanule kehakaalu järgi vt tabel 3. Patsiendid, kelle kehakaal on vähemalt 45 kg, saavad fikseeritud annuse, ja patsientidele, kelle kehakaal on alla 45 kg, arvutatakse annus patsiendi keha pindala (*body surface area*, BSA) alusel.

Tabel 3. BLINCYTO soovitatav annus B-eellasrakulise ALL-i täiskasvanule konsolideeriva ravi faasis

Kehakaal	Konsolideeriva ravi tsüklid (tsüklid 1...4)	
	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	28 µg ööpäevas	14-päevane ravivaba periood
Alla 45 kg (BSA-l põhinev annus)	15 µg/m ² ööpäevas (mitte ületada 28 µg ööpäevas)	14-päevane ravivaba periood

Premedikatsiooni ja täiendava ravi soovitused

Täiskasvanud patsientidele tuleb 1 tunni jooksul enne iga BLINCYTO ravitsükli algust intravenoosselt manustada 20 mg deksametasooni.

Enne BLINCYTO'ga ravi alustamist ja ravi ajal on soovitatav intratekaalne profülaktiline keemiaravi, et vältida ALL-i taasteket kesknärvisüsteemis.

B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia suure taasretsidiveerumise riskiga esimene retsidiiv

Lapsed, kellel on B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia suure taasretsidiveerumise riskiga esimene retsidiiv, võivad pärast induktsiooni saada 1 BLINCYTO ravitsükli ja 2 konsolideeriva keemiaravi plokki. Üks ravitsükkel on 28 päeva (4 nädalat) pidevat infusiooni. Soovitatavat ööpäevast annust kehakaalu järgi laste puhul vt tabel 4.

Table 4. BLINCYTO soovitatav annus laste puhul, kellel on B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia suure taasretsidiveerumise riskiga esimene retsidiiv pärast induktsioonkeemiaravi

Üks konsolideerimistsükkel	Kehakaal vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	Kehakaal alla 45 kg (BSA-l põhinev annus)
1. kuni 28. päev	28 µg/ööpäevas	15 µg/m ² /ööpäevas (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)

Premedikatsiooni ja täiendava ravi soovitused

Lastele tuleb manustada 5 mg/m² deksametasooni (mitte ületada 20 mg) enne esimese tsükli esimest BLINCYTO annust ja esimese tsükli jooksul infusiooni taasalustamisel pärast 4 või enama tunni pikkust katkestust.

Enne BLINCYTO'ga ravi alustamist ja ravi ajal on soovitatav intratekaalne profülaktiline keemiaravi, et vältida ALL-i taasteket kesknärvisüsteemis.

Annuse kohandamine kõigi näidustuste korral

Järgmiste raskete (3. aste) või eluohtlike (4. aste) toksiliste toimete ilmnemisel peab kaaluma BLINCYTO'ga ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.4): tsütokiini vabanemise sündroom, kasvaja lahustussündroom, neuroloogiline toksilisuse, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja muud kliiniliselt olulised toksilisused.

Kui ravikatkestus kõrvaltoimete tõttu ei ole pikem kui 7 päeva, jätkake sama ravitsükli infusiooniga kokku 28 päeva, arvestades ravitsükli sisse päevad enne ja pärast ravitsükli katkestamist. Kui katkestus kõrvaltoime tõttu on pikem kui 7 päeva, tuleb alustada uut ravitsükli. Kui toksilisuse möödumiseks kulub rohkem kui 14 päeva, lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt, välja arvatud juhtudel, mida on allolevas tabelis 5 erinevalt kirjeldatud.

Tabel 5. Soovitused toksilisuse (v.a immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*)) raviks

Toksilisus	Aste*	Tegevus vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide korral	Tegevus alla 45 kg kaaluvate patsientide korral
Tsütokiini vabanemise sündroom, tuumori lüüsi sündroom	3. aste	Katkestage BLINCYTO manustamine kuni möödumiseni, seejärel taasalustage ravi BLINCYTO annusega 9 µg/ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 28 µg/ööpäevas.	Katkestage BLINCYTO manustamine kuni möödumiseni, seejärel taasalustage ravi BLINCYTO annusega 5 µg/m ² /ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 15 µg/m ² /ööpäevas.
	4. aste	Lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.	Lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.
Neuroloogiline toksilisus (välja arvatud ICANS)	3. aste	Katkestage BLINCYTO manustamine kuni toksilisus on taandunud 1. raskusastmeni (kerge) vähemalt 3 päeval, seejärel taasalustage ravi BLINCYTO annusega 9 µg/ööpäevas. Suurendage annust kuni 28 µg/ööpäevas pärast 7 päeva, kui toksiline toime ei kordu. Taasalustamiseks manustage premedikatsioonina 24 mg annus deksametasooni. Seejärel vähendage deksametasooni annust astmeliselt 4 päeva jooksul. Kui toksiline toime ilmnes annus 9 µg/ööpäevas juures või kui toksilise toime möödumiseks kulub rohkem kui 7 päeva, lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.	Katkestage BLINCYTO manustamine kuni toksilisus on taandunud 1. raskusastmeni (kerge) vähemalt 3 päeval, seejärel taasalustage ravi BLINCYTO annusega 5 µg/m ² /ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 15 µg/m ² /ööpäevas. Kui toksilisus tekkis ajal, mil annus oli 5 µg/m ² /ööpäevas või kui toksilisuse möödumiseks kulub rohkem kui 7 päeva, lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.
	4. aste	Lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.	Lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.

Toksilisus	Aste*	Tegevus vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide korral	Tegevus alla 45 kg kaaluvate patsientide korral
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	3. aste	Kui kliiniliselt oluline, siis katkestage BLINCYTO manustamine kuni toksilisus on taandunud 1. raskusastmeni (kerge), seejärel taasallustage ravi BLINCYTO annusega 9 µg/ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 28 µg/ööpäevas.	Kui kliiniliselt oluline, siis katkestage BLINCYTO manustamine kuni toksilisus on taandunud 1. raskusastmeni (kerge), seejärel taasallustage ravi BLINCYTO annusega 5 µg/m ² /ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 15 µg/m ² /ööpäevas.
	4. aste	Kaaluge ravi lõpetamist BLINCYTO'ga jäädavalt.	Kaaluge ravi lõpetamist BLINCYTO'ga jäädavalt.
Teised kliiniliselt olulised (otsustab raviarst) kõrvaltoimed	3. aste	Katkestage BLINCYTO manustamine kuni toksilisus on taandunud 1. raskusastmeni (kerge), seejärel taasallustage ravi BLINCYTO annusega 9 µg/ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 28 µg/ööpäevas.	Katkestage BLINCYTO manustamine kuni toksilisus on taandunud 1. raskusastmeni (kerge), seejärel taasallustage ravi BLINCYTO annusega 5 µg/m ² /ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendage annust 7 päeva pärast kuni 15 µg/m ² /ööpäevas.
	4. aste	Kaaluge ravi lõpetamist BLINCYTO'ga jäädavalt.	Kaaluge ravi lõpetamist BLINCYTO'ga jäädavalt.

* Aluseks on Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite versioon 4.0. 3. aste on raske ja 4. aste on eluohtlik.

Tabel 6. Soovitused immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) raviks

Aste ^a	Esinevad sümptomid ^b	Tegevused
1. aste	ICE skoor 7...9 ^c CAPD skoor 1...8* või teadvuse hägustumine ^d : ärkab spontaanselt.	Katkestada ravi BLINCYTO'ga kuni ICANS-i möödumiseni. Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda edasiseks hindamiseks ja raviks neuroloogi konsultatsiooni. Kaaluda krampihoogude profülaktikaks mittesedatiivseid krampihoogude vastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam). <i>Tegevus vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide puhul</i> Kaaluda ravi deksametasooniga kuni 8 mg annustes, mida manustatakse kuni 3 annust 24 tunni jooksul. Taasalustamiseks manustada 1...3 tunni jooksul enne BLINCYTO'ga ravi jätkamist premedikatsioonina kuni 20 mg deksametasooni. <i>Tegevus alla 45 kg kaaluvate patsientide puhul</i> Kaaluda ravi deksametasooniga ööpäevases koguanuses kuni 0,2...0,4 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt kuni 24 mg ööpäevas). Taasalustamiseks manustada 1...3 tunni jooksul enne BLINCYTO'ga ravi jätkamist premedikatsioonina 5 mg/m² deksametasooni (maksimaalselt 20 mg annus).

Aste ^a	Esinevad sümptomid ^b	Tegevused
2. aste	ICE skoor 3...6 ^c CAPD skoor 1...8* või teadvuse hägustumine ^d : ärkab hääle peale.	Katkestada ravi BLINCYTO'ga. Manustada deksametasooni: <i>Patsientidele kehakaaluga vähemalt 45 kg</i> Manustada deksametasooni 8 mg annustena kuni 3 annust ööpäevas (maksimaalselt 24 mg ööpäevas) kuni 2 päeva jooksul või kuni kõrvaltoime möödumiseni, olenevalt sellest, kumb saabub varem. <i>Patsientidele kehakaaluga alla 45 kg</i> Manustada deksametasooni ööpäevases koguanuses vähemalt 0,2...0,4 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 24 mg ööpäevas), mis manustatakse 3 annusena kuni 2 päeva jooksul või kuni kõrvaltoime lahenemiseni, olenevalt sellest, kumb saabub varem. Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda edasiseks hindamiseks ning raviks neuroloogi ja teiste eriarstide konsultatsiooni. Kaaluda krampihoogude profülaktikaks mittesedatiivseid krampihoogude vastaseid ravimeid (nt levitiratsetaam). <i>Tegevus vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide puhul</i> Katkestada ravi BLINCYTO'ga kuni ICANS-i möödumiseni, seejärel taaslustada ravi BLINCYTO annusega 9 µg ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendada annust 7 päeva pärast kuni 28 µg-ni ööpäevas. Taasalustamiseks manustada 1...3 tunni jooksul enne BLINCYTO'ga ravi jätkamist premedikatsioonina kuni 20 mg deksametasooni. <i>Tegevus alla 45 kg kaaluvate patsientide puhul</i> Katkestada ravi BLINCYTO'ga kuni ICANS-i möödumiseni, seejärel taaslustada ravi BLINCYTO annusega 5 µg/m² ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendada annust 7 päeva pärast kuni 15 µg/m²-ni ööpäevas. Taasalustamiseks manustada 1...3 tunni jooksul enne BLINCYTO'ga ravi jätkamist premedikatsioonina 5 mg/m² deksametasooni (maksimaalselt 20 mg annus).

Aste ^a	Esinevad sümptomid ^b	Tegevused
3. aste	ICE skoor 0...2^c CAPD ≥ 9 või teadvuse hägustumine^d: - ärkab üksnes taktilise stimulatsiooni peale või krambihood^d, kas - mis tahes kliiniline krambihoog (fokaalne või generaliseerunud), mis laheneb kiiresti, või - mittekonvulsiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis lahenevad sekkumisel, või intrakraniaalse rõhu suurenemine: - fokaalne/lokaalne turse neuroloogilisel piltuuringul^d	Katkestada ravi BLINCYTO'ga. Manustada deksametasooni: <i>Patsientidele kehakaaluga vähemalt 45 kg</i> Manustada deksametasooni 8 mg annustena kuni 3 annust ööpäevas (maksimaalselt 24 mg ööpäevas) kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmeni või alla selle ning seejärel vähendada kliinilise näidustuse kohaselt järk-järgult annust. <i>Patsientidele kehakaaluga alla 45 kg</i> Manustada deksametasooni ööpäevases koguanuses vähemalt 0,2...0,4 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 24 mg ööpäevas) kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmeni või alla selle ning seejärel vähendada kliinilise näidustuse kohaselt järk-järgult annust. Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda edasiseks hindamiseks ning raviks neuroloogi ja teiste eriarstide konsultatsiooni. Kaaluda krambihoogude profülaktikaks mittesedatiivseid krambihoogude vastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam). Pakkuda toetavat ravi, mis võib hõlmata intensiivravi. <i>Tegevus vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide puhul</i> Katkestada ravi BLINCYTO'ga kuni ICANS-i möödumiseni, seejärel taaslustada ravi BLINCYTO annusega 9 µg ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendada annust 7 päeva pärast kuni 28 µg-ni ööpäevas. Taasalustamiseks manustada 1...3 tunni jooksul enne BLINCYTO'ga ravi jätkamist premedikatsioonina kuni 20 mg deksametasooni. Kui toksiline toime ilmnes annuse 9 µg ööpäevas juures või kui toksilise toime möödumiseks kulub rohkem kui 7 päeva, lõpetada ravi BLINCYTO'ga jäädavalt. <i>Tegevus alla 45 kg kaaluvate patsientide puhul</i> Katkestada ravi BLINCYTO'ga kuni ICANS-i lahenemiseni, seejärel taaslustada ravi BLINCYTO annusega 5 µg/m² ööpäevas. Kui toksilisust enam ei teki, suurendada annust 7 päeva pärast kuni 15 µg/m²-ni ööpäevas. Taasalustamiseks manustada 1...3 tunni jooksul enne BLINCYTO'ga ravi jätkamist premedikatsioonina 5 mg/m² deksametasooni (maksimaalselt 20 mg annus). Kui toksilisus tekkis ajal, mil annus oli 5 µg/m² ööpäevas või kui toksilisuse möödumiseks kulub rohkem kui 7 päeva, lõpetage ravi BLINCYTO'ga jäädavalt. <i>Tegevus kõikide patsientide puhul</i> Kui tekib rohkem kui üks krambihoog, lõpetada ravi BLINCYTO'ga jäädavalt.

Aste ^a	Esinevad sümptomid ^b	Tegevused
4. aste	ICE skoor 0^c <i>ei ole suuteline CAPD-d läbima*</i> või teadvuse hägustumine^d: kas - patsient ei ole äratatav või vajab ärkamiseks jõulist või korduvat taktiilset stimulatsiooni või - stuupor või kooma, või krambihood^d, kas - eluohtlik pikaajaline krambihoog (> 5 minutit) või - korduvad kliinilised või elektrilised krambihood, mille vahel ei taastu algfase, või motoorika leiud^d: - sügav fokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees, või suurenenud intrakraniaalne rõhk / ajuturse^d, mille nähud/sümptomid on järgmised: - difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul või - detcerebraalne või dekortikaalne rigiidsus või - VI kraniaalnärvi halvatus või - papillödeem või - Cushingi triaad	Lõpetada ravi BLINCYTO'ga jäädavalt. Manustada deksametasooni: <i>Patsientidele kehakaaluga vähemalt 45 kg</i> Manustada deksametasooni 8 mg annustena 3 annust ööpäevas kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmeni või alla selle ning seejärel vähendada kliinilise näidustuse kohaselt järk-järgult annust. Alternatiivina võib kaaluda metüülprednisolooni intravenoosset manustamist 1000 mg ööpäevas 3 päeva jooksul, annust vähendada järk-järgult kliinilise näidustuse kohaselt. <i>Patsientidele kehakaaluga alla 45 kg</i> Manustada deksametasooni ööpäevases koguanuses vähemalt 0,2...0,4 mg/kg kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmeni või alla selle ning seejärel vähendada kliinilise näidustuse kohaselt järk-järgult annust. Alternatiivina võib kaaluda metüülprednisolooni manustamist 30 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 1000 mg ööpäevas) jaotatuna intravenoosseteks annusteks 3 päeva peale, annust vähendada järk-järgult kliinilise näidustuse kohaselt. Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda edasiseks hindamiseks ning raviks neuroloogi ja teiste eriarstide konsultatsiooni. Kaaluda krambihoogude profülaktikaks mittesedatiivseid krambihoogude vastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam). Pakkuda toetavat ravi, mis võib hõlmata intensiivravi.

Vähemalt 12-aastaste patsientide puhul kasutada immuunefektorakkudega seotud entsefalopaatia (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) skoori.

Alla 12-aastaste patsientide puhul kasutada Cornelli skaalat laste deliiriumi hindamiseks (*Cornell Assessment of Pediatric Delirium*, CAPD). Täpset teavet CAPD skaala kasutamise kohta hindamisel vt Lee *et al.*, 2019.

^a Põhineb Ameerika Siirdamise ja Rakuteraapia Seltsi (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) 2019. aasta ICANS-i raskusastmete klassifikatsioonil.

^b Ravi määramisel lähtuda kõige raskemast kõrvaltoimest, mida ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

^c Kui patsient on äratatav ja võimeline läbima ICE-hindamise, siis hinnata:

orienteerumist (suudab nimetada õige aastaarvu, kuu, linna, haigla = 4 punkti); nimetamisvõimet (suudab nimetada 3 objekti, osutage nt kellale, pliatsile, nupule = 3 punkti); käskluste täitmist (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „pange silmad kinni ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamist (suudab kirjutada lihtlause = 1 punkt)

ja tähelepanu (loendab 100-st allapoole kümne kaupa = 1 punkt). Kui patsient ei ole äratatav ega ole suuteline ICE-d läbima (4. astme ICANS) = 0 punkti.

^d Ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

^e Kõigis viidetes deksametasooni manustamisele on mõeldud deksametasooni või sellega samaväärset ravimit.

* Skoorid vahemikus 1...8 võivad tähendada nii kahjustuse puudumist kui ka 1. või 2. astme ICANS-i ning neid tuleb kasutada koos kliinilise hinnanguga.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ei ole vajalik, vt lõik 5.1. Kogemus BLINCYTO'ga patsientidel vanuses ≥ 75 aastat on piiratud.

Neerukahjustus

Farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge kuni mõõduka neerutalitluse häirega patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). BLINCYTO ohutust ja efektiivsust raske neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjuta maksatalitluse ravieelne seisund eeldatavasti blinatumomabi süsteemset saadavust ja algannuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). BLINCYTO ohutust ja efektiivsust raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed

BLINCYTO kasutamise kogemus lastel vanuses alla 1 aasta on piiratud. Antud hetkel teadaolevad andmed laste kohta on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

BLINCYTO on intravenoosne.

Ravimpreparaadi käsitlemise ja manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Manustage BLINCYTO kuni 96 tunni jooksul konstantse voolukiirusega intravenoosse püsiinfusioonina, kasutades infusioonipumpa. Pump peab olema programmeeritav, lukustatav, mitteelastomeerne ja varustatud alarmiga.

Algannus (270 ml) on suurem kui patsiendile manustatav annus (240 ml) infusioonisüsteemi eeltäitmiseks ja selleks, et tagada BLINCYTO täieliku koguse manustamine patsiendile.

Infundeerige ettevalmistatud BLINCYTO lõplik infusioonilahus vastavalt ettevalmistatud kotil olevale apteegi sildile, kasutades ühte järgmistest püsiinfusiooni kiirustest:

- infusiooni kiirus 10 ml/h, infusiooniaeg 24 tundi
- infusiooni kiirus 5 ml/h, infusiooniaeg 48 tundi
- infusiooni kiirus 3,3 ml/h, infusiooniaeg 72 tundi
- infusiooni kiirus 2,5 ml/h, infusiooniaeg 96 tundi

Manustage ettevalmistatud BLINCYTO lõplik infusioonilahus, kasutades infusioonisüsteemi, milles on steriilne mittepürogeensest ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2-mikromeetrise avaga süsteemisine filter.

Tähtis märkus. Ärge loputage BLINCYTO infusioonivoolikut, eriti infusioonikottide vahetamisel. Loputamine kottide vahetamise ajal või infusiooni lõpuleviimisel võib viia liigse annuse manustamise või tüsistusteni. Mitme valendikuga veenisisesse kateetri kaudu manustamisel tuleb BLINCYTO infundeerida eraldi valendiku kaudu.

Infusiooni kestuse peab määrama raviarst, arvestades infusioonikottide vahetamise sagedust ja patsiendi kehakaalu. Manustatav BLINCYTO raviannus ei muutu.

Infusioonikottide vahetamine

Infusioonikotti tuleb vahetada vähemalt iga 96 tunni järel, steriilsuse tagamiseks peab seda tegema tervishoiutöötaja.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Neuroloogilised kõrvalnähud, sh ICANS

On täheldatud neuroloogilisi nähte, k.a surmaga lõppenud juhud. 3. astme (CTCAE versioon 4.0) või kõrgema astme (raske või eluohtlik) neuroloogilised nähud, sh ICANS, pärast blinatumomabi manustamist olid muuhulgas entsefalopaatia, krampihood, kõnehäired, teadvushäired, segasus ja desorientatsioon, koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired. Neuroloogiliste nähtudega patsientidel oli mediaanne aeg esimese nähu tekkeni esimese 2 ravinädala piirides; enamik nähtudest taandus pärast ravi katkestamist ja viis harva ravi katkestamiseni BLINCYTO'ga.

Eakatel patsientidel võib olla suurem soodumus rasketeks neuroloogilisteks nähtudeks, nt kognitiivsed häired, entsefalopaatia ja segasusseisund.

Patsiendid, kellel on anamneesis neuroloogilised nähud ja sümptomid (nt pearinglus, hüpoteesia, hüporeflexia, treemor, düsesteesia, paresteesia ja mäluhäired) oli neuroloogiliste kõrvalnähtude (nt treemor, pearinglus, segasusseisund, entsefalopaatia ja ataksia) sagedus kõrgem. Nende patsientide hulgas oli mediaanne aeg esimese neuroloogilise nähu tekkeni esimese ravitsükli piirides.

Kogemus patsientidega, kellel on olnud või on kaasuv kliiniliselt oluline KNSi patoloogia (nt epilepsia, krampihood, halvatus, afaasia, insult, raske ajukahjustus, dementsus, Parkinsoni tõbi, väikeaju haigus, orgaaniline psüühikahäire ja psühhos), on piiratud, sest neid ei kaasatud uuringutesse. On võimalik, et selles populatsioonis on neuroloogiliste nähtude risk suurem. Ravi potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades neuroloogiliste nähtude riski, ning BLINCYTO manustamisel sellistele patsientidele tuleb olla eriti ettevaatlik.

Kogemus blinatumomabiga patsientidel, kellel on diagnoositud aktiivne ALL kesknärvisüsteemis või tserebrospinaalvedelikus, on piiratud. Patsiente on siiski kliinilistes uuringutes blinatumomabiga ravitud pärast tserebrospinaalvedeliku puhastumist blastidest kesknärvisüsteemile suunatud ravi toimet (intratekaalne keemiaravi). Seetõttu võib pärast tserebrospinaalvedeliku puhastumist alustada ravi BLINCYTO'ga.

Downi sündroomiga patsientidel võib ravi korral BLINCYTO'ga olla kõrgem krampihoogude risk; nendel patsientidel kaaluda enne BLINCYTO'ga ravi alustamist krampihoogude profülaktikat.

Enne ravi alustamist BLINCYTO'ga on soovitatav neuroloogiline läbivaatus ning ravi ajal on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida neuroloogiliste nähtude ja sümptomite, sealhulgas ICANS-i suhtes (nt kirjutuskatse, mis võiks olla osa põhjalikust neuroloogilisest hindamisest). Nende nähtude ja sümptomite käsitus kuni taandumiseni võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga ja/või kortikosteroididega (vt lõik 4.2). Krambihoogude korral on soovitatav sekundaarne profülaktika sobivate antikonvulsantidega (nt levetiratsetaam).

Infektsioonid

Blinatumomabiga ravitavatel patsientidel täheldati tõsiseid infektsioone, sh sepsist, kopsupõletikku, baktereemiat, oportunistlikke infektsioone ja kateetri infektsioone, millest mõned olid eluohtlikud või lõppesid surmaga. Täiskasvanud patsientidel, kelle sooritusvõime vastas ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) määratlusele 2, oli tõsiste infektsioonide tekkesagedus suurem kui patsientidel, kelle sooritusvõime ECOG määratluse alusel oli < 2. Kogemus BLINCYTO'ga aktiivse, ravimata infektsiooniga patsientidel on piiratud.

BLINCYTO'ga ravitavaid patsiente peab kliiniliselt jälgima infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja asjakohaselt ravima. Infektsiooni ravi võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga (vt lõik 4.2).

Tsütokiini vabanemise sündroom ja infusioonireaktsioonid

BLINCYTO'ga ravitavatel patsientidel on teatatud tsütokiini vabanemise sündroomist (*cytokine release syndrome*, CRS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga (≥ 4 . aste; vt lõik 4.8).

Tõsised kõrvaltoimed, mis võivad olla CRS nähud ja sümptomid, olid muuhulgas pürektsia, asteenia, peavalu, hüpotensioon, üldbilirubiini tõus, ja iiveldus; nende tõttu tuli ravi BLINCYTO'ga lõpetada. Mediaanaeg CRS nähtude ilmnemiseni oli 2 päeva. Nende haigustunnuste või sümptomite suhtes tuleb patsiente väga tähelepanelikult jälgida.

CRS-iga seondub sageli dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK) ja kapillaaride lekke sündroom (*capillary leak syndrome*, CLS, nt hüpotensioon, hüpoalbumineemia, turse ja hemokontsentratsioon; vt lõik 4.8). Kapillaaride lekke sündroomiga patsiendid vajavad kohest ravi.

CRS-i tekkel on harva ilmnunud ka hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH) / makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS).

Infusioonireaktsioonid võivad olla kliiniliselt eristamatud CRS-i manifestatsioonidest (vt lõik 4.8). Infusioonireaktsioonid tekkisid üldiselt kiiresti, juba 48 tundi pärast infusiooni alustamist. Mõnel patsiendil teatati siiski hilise algusega infusioonireaktsioonist või tekkis see hilisemate ravitsükli ajal. Patsiente peab hoolikalt jälgima infusioonireaktsioonide suhtes, eriti esimese ja teise ravitsükli alguses, ning asjakohaselt ravima. Iga ravitsükli esimese 48 tunni jooksul on palaviku alandamiseks soovitatav kasutada antipüreetikumi (nt paratsetamooli). CRS-i riski vähendamiseks on oluline alustada ravi BLINCYTO'ga (1. ravitsükli 1...7. päev) lõigus 4.2 soovitatud alustusannusega.

Nende juhtude käsitus võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga (vt lõik 4.2).

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos / immuunefektorrakkudega seotud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi sarnane sündroom (IEC-HS)

BLINCYTO'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud hemofagotsütaarset lümfohistiotsütoosi (HLH) / immuunefektorrakkudega seotud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi sarnast sündroomi (*immune effector cell-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome*, IEC-HS). HLH on eluohtlik sündroom, mille sümptomid on palavik, hüperferritineemia, hepato- ja splenomegalia, tsütopeeniad, hüpofibrinogeneemiaga koagulopaatia, hemofagotsütoos ja hüpertransaminaseemia.

IEC-HS viitab immuunefektorrakuteraapiaga seotud HLH-sarnase toksilisuse esinemisele, mida iseloomustab ülemäärane immuunaktivatsioon ja tsütokiini düsreguleeritud tootmine, mis põhjustab multisüsteemset põletikku ja organite talitushäiret. Kui CRS-i haiguspiil on atüüpiline või see kestab kaua, tuleb kaaluda HLH/IEC-HS-i diagnoosi. Patsiente tuleb jälgida HLH/IEC-HS-i kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. HLH/IEC-HS-i kahtluse korral tuleb BLINCYTO kasutamine diagnostika eesmärgil katkestada, sealhulgas HLH alternatiivsete põhjuste, näiteks infektsioonide, pahaloomuliste kasvaja ja autoimmuunhaiguste hindamiseks. HLH/IEC-HS-i ravi (nt kortikosteroidid, immunosupressiivne või tsütokiinidele suunatud ravi ja toetav ravi) alustamisel tuleb järgida vastavaid ravijuhendeid.

Kasvaja lahustussündroom

BLINCYTO'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud kasvaja lahustussündroomi, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga (≥ 4 . aste).

Kasvaja lahustussündroomi ennetamiseks ja raviks peab BLINCYTO'ga ravimise ajal rakendama asjakohaseid profülaktilisi meetmeid, k.a tõhus hüdratsioon ja anti-hüperurikeemiline ravi (nt allopurinooli või rasburikaasiga), eriti kõrgema leukotsütoosi või kõrge kasvajakoomusega patsientidel. Esimese 48 tunni jooksul pärast esimest infusiooni tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida kasvaja lahustussündroomi tunnuste või sümptomite suhtes, k.a neerutalitlus ja vedelikutasakaal. Kliinilistes uuringutes täheldati kasvaja lahustussündroomi tekkesageduse tõusu mõõduka neerukahjustusega patsientidel, võrreldes kerge neerukahjustusega või normaalse neerutalitlusega patsientidega. Nende juhtude käsitlemine võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga (vt lõik 4.2).

Neutropeenia ja febriline neutropeenia

BLINCYTO'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud neutropeeniat ja febrilist neutropeeniat, k.a eluohtlikke juhtumeid. BLINCYTO infusiooni ajal tuleb rutiinselt jälgida laboratoorseid näitajaid (k.a, kuid mitte ainult, valgete vereliblede arvu ja neutrofiilide absoluutarvu), eriti esimese ravitsükli esimese 9 päeva jooksul, ning asjakohaselt ravida.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

BLINCYTO raviga kaasnes mööduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Enamus juhtudest ilmnes ravi alustamisel esimese nädala jooksul ning ei vajanud ravi katkestamist või lõpetamist BLINCYTO'ga (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist BLINCYTO'ga ja ravi ajal, eriti kahe esimese ravitsükli esimese 48 tunni jooksul tuleb jälgidaalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), gammaglutamüültransferaasi (GGT) ja vere üldbilirubiini taset. Nende juhtude käsitlemine võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga (vt lõik 4.2).

Pankreatiit

BLINCYTO'ga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud eluohtlikust ja surmaga lõppenud pankreatiidist. Pankreatiidi teket on mõnel juhul võinud soodustada suureannuseline steroidravi.

Patsiente peab hoolikalt jälgima pankreatiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiendi seisundi hindamine võib muuhulgas hõlmata arstlikku läbivaatust, laboriuuringuid amülaasi ja lipaasi aktiivsuse määramiseks seerumis, kõhupiirkonna visualiseerivaid uuringuid, nt ultraheli, ning muid asjakohaseid diagnostilisi meetmeid. Pankreatiidi ravi võib tingida vajaduse ravi katkestamiseks või lõpetamiseks BLINCYTO'ga (vt lõik 4.2).

Leukoentsefalopaatia, k.a progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

BLINCYTO'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud leukoentsefalopaatialle viitavaid muutusi koljupiirkonna magnetresonantsuuringus, eriti patsientidel, kes on eelnevalt saanud peapiirkonna kiiritusravi või leukeemiavastast keemiaravi (k.a metotreksaadi süsteemne manustamine suures annuses ja tsütarabiin intratekaalselt). Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada.

Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) võimaliku tekke tõttu tuleb patsiente jälgida PML nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtluse korral tuleb kaaluda neuroloogilist konsultatsiooni, aju magnetresonantstomograafiat ja tserebrospinaalvedeliku uuringut (vt lõik 4.8).

CD19-negatiivne retsidiiv

BLINCYTO'ga ravitavatel retsidiveerunud haigusega patsientidel on kirjeldatud CD19-negatiivset B-cellasrakulist ALL-i. Erilist tähelepanu tuleb pöörata CD19 ekspressiooni hindamisele luuüdi testimise ajal.

Liini vahetumine ALL-ilt ägedale müeloidsele leukeemiale (AML)

Liini vahetumist ALL-ilt AML-ile on BLINCYTO'ga ravitavatel retsidiveerunud haigusega patsientidel kirjeldatud harva, sh nendel, kellel algses diagnoosis ei esinenud immunofenotüüpilisi ja/või tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid. Kõiki retsidiveerunud haigusega patsiente tuleb jälgida AML-i esinemise suhtes.

Immuniseerimine

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega vaktsineerimise ohutust BLINCYTO'ga ravimise ajal või ravijärgselt ei ole uuritud. Vaktsineerimist elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega ei soovitata vähemalt 2 nädalat enne ravi algust BLINCYTO'ga, ravi ajal ja kuni B-lümfotsüütide arvu taastumiseni normaalsele tasemele pärast eelmist ravitsükli.

B-rakkude võimaliku vähesuse tõttu vastsündinutel pärast kokkupuudet blinatumomabiga raseduse ajal peab vastsündinutel kontrollima B-rakkude arvu ning lükkama edasi vaktsineerimist elusvaktsiinidega kuni B-rakkude arvu taastumiseni (vt lõik 4.6).

Raseduse vältimine

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal BLINCYTO'ga ja vähemalt 48 tundi pärast ravi (vt lõik 4.6).

Ravimivead

BLINCYTO'ga ravimisel on olnud ravimivigu. Ravimivigade vähendamiseks (sh ala- ja üleannustamine) on väga oluline rangelt järgida ravimi ettevalmistamise (sealhulgas lahustamise ja lahjendamise) ning manustamise juhiseid (vt lõik 4.2).

Teadaoleva toimega abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 24-tunnise infusiooni kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid koostoimete uuringuid ei ole tehtud. *In vitro* katsetulemused inimese hepatotsüütidega viitavad, et blinatumomab ei mõjutanud CYP450 ensüüme.

BLINCYTO ravi alustamine põhjustab esimesel ravipäeval mööduvat tsütokiinide vabanemist, mis võivad pärssida CYP450 ensüüme. Patsientidel, kes saavad ravi CYP450 ja transportvalkude substraadiks olevate ja kitsa terapeutilise indeksiga ravimitega, tuleb sel ajal jälgida kõrvaltoimeid (nt varfariin) või ravimi kontsentratsiooni (nt tsüklosporiin). Kaasuva ravimi annust tuleb vajadusel kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal blinatumomabiga ja vähemalt 48 tundi pärast ravi (vt lõik 4.4).

Rasedus

Blinatumomabi reproduktsioonitoksilisust ei ole uuritud. Loomkatses hiirtega, milles hinnati toksilisust embrüonaalsele ja lootearengule, läbis närilise surrogaatmolekul platsentat ja ei põhjustanud embrüotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Tiinetel hiirtel täheldati ootuspärast B- ja T-rakkude vähesust, kuid hematoloogilisi toimeid järglastel ei hinnatud.

Blinatumomabi kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid.

Blinatumomabi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikku riski lootele.

Rasedusaegsel ravimi kasutamisel on ravimi farmakoloogilise toime tõttu ootuspärane B-rakkude vähesus vastsündinul. Seetõttu peab vastsündinutel kontrollima B-rakkude arvu ning lükkama edasi vaktsineerimist elusvaktsiinidega kuni B-rakkude arvu taastumiseni (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas blinatumomab või metaboliidid erituvad rinnapiima. Ravimi farmakoloogiliste omaduste tõttu ei saa välistada ohtu imikule. Ettevaatusabinõuna on imetamine seetõttu vastunäidustatud ravi ajal blinatumomabiga ja vähemalt 48 tundi pärast ravi.

Fertiilsus

Blinatumomabi toimet fertiilsusele ei ole uuritud. 13-nädalases toksilisusuuringus närilise surrogaatmolekulidega ei olnud kõrvaltoimeid isas- ega emasloomade suguelunditele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Blinatumomab mõjutab oluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Võivad tekkida segasusseisund ja desorientatsioon, koordineerimise- ja tasakaaluhäired, krampihood ja teadvushäired (vt lõik 4.4). Potentsiaalsete neuroloogiliste tüsistuste tõttu on patsientidel ravi ajal blinatumomabiga keelatud autot juhtida, teha ohtlikku tööd või toiminguid, nt juhtida autot või käsitada raskeid või ohtlikke masinaid. Patsientidele tuleb öelda, et neil võivad tekkida neuroloogilised nähud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Käesolevas peatükis kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati B-cellsarakulise ALL-iga patsientide kliinilistes uuringutes (N = 1045).

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal blinatumomabiga, on muu hulgas infektsioonid (22,6%), neuroloogilised nähud (12,2%), neutropeenia/febriilne neutropeenia (9,1%), tsütokiinide vabanemise sündroom (2,7%) ja kasvaja lahustussündroom (0,8%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on järgmised: palavik (70,8%), määratlemata patogeene põhjustatud infektsioonid (41,4%), infusiooniga seotud reaktsioonid (33,4%), peavalu (32,7%), iiveldus (23,9%), aneemia (23,3%), trombotsütopeenia (21,6%), turse (21,4%), neutropeenia (20,8%), febriilne neutropeenia (20,4%), kõhulahtisus (19,7%), oksendamine (19,0%), lööve (18,0%), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (17,2%), köha (15,0%), bakteriaalsed infektsioonid (14,1%), värisemine (14,1%), tsütokiinide vabanemise sündroom (13,8%), leukopeenia (13,8%), kõhukinnisus (13,5%), immunoglobuliinide sisalduse vähenemine (13,4%), viirusinfektsioonid (13,3%), hüpotensioon (13,0%), seljavalu (12,5%), külmavärinad (11,7%), kõhuvalu (10,6%), tahhükardia (10,6%), unetus (10,4%), valu kätes, jalgades (10,1%) ja seeninfektsioonid (9,6%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja sageduskategooriate järgi. Sageduskategooriad määratleti kohandamata tekkesageduse alusel B-eellasrakulise ALL-iga patsientide kliinilistes uuringutes (N = 1045). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bakteriaalsed infektsioonid ^{a, b} Viirusinfektsioonid ^{a, b} Määratlemata patogeene põhjustatud infektsioonid ^{a, b}	Sepsis Kopsupõletik Seeninfektsioonid ^{a, b}	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia Aneemia ¹ Neutropeenia ² Trombotsütopeenia ³ Leukopeenia ⁴	Leukotsütoos ⁵ Lümfopeenia ⁶	Lümfadenopaatia Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom ^a	Ülitundlikkus	Tsütokiinitorm
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kasvaja lahustus-sündroom	
Psühhiaatrilised häired ^a	Unetus ¹⁸	Segasus seisund ¹⁸ Desorientatsioon ¹⁸	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
Närvisüsteemi häired ^a	Peavalu ¹⁸ Värisemine ¹⁸	Entsefalopaatia ¹⁸ Kõnehälvatus ¹⁸ Paresteesia ¹⁸ Krambihood ¹⁸ Kognitiivsed häired ¹⁸ Mäluhäired Pearinglus ¹⁸ Unisus ¹⁸ Hüpoesteesia ¹⁸ Kraniaalnärvi kahjustus ^b Ataksia ¹⁸ Immuunefektorakkude ga seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)	Kõnehäire ¹⁸
Südame häired	Tahhükardia ⁷		
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ⁸ Hüpertensioon ⁹	Õhetus	Kapillaaride lekke sündroom
Respiratoorsed, rindkere- ja mediastiinumi häired	Köha	Düspnoe Köha rögaeritusega Hingamispuudulikkus Vilistav hingamine	Hingeldus pingutusel Äge hingamispuudulikkus
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine Kõhukinnisus Kõhuvalu		Pankreatiit ^a
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia ^{a, 10}	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ¹¹		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Jäsemete valulikkus	Luuvalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik ¹² Külmavärinad Turse ¹³	Rindkere valu ¹⁴ Valu	
Uuringud	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ^{a, 15} Immunoglobuliinide sisalduse langus ¹⁶	Kehakaalu suurenemine Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid ¹⁷		

^a Lisateavet vt peatükist „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^b MedDRA kõrge tasemega rühmade mõisted (MedDRA versioon 23.0).

Sama meditsiinilise tähendusega või sama seisundit tähistavad kõrvalnähu terminid on rühmitatud ning esitatud tabelis kõrvaltoime üksikmääratluseks. Kõrvaltoimete üksikmääratluste alla rühmitatud terminid on loetletud järgnevalt:

¹ Aneemia hõlmab aneemiat ja hemoglobiinisalduse langust.

² Neutropeeniat hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist.

³ Trombotsütopeeniat hõlmab trombotsüütide arvu vähenemist ja trombotsütopeeniat.

⁴ Leukopeeniat hõlmab leukopeeniat ja vere valgeliblede arvu vähenemist.

⁵ Leukotsütoos hõlmab leukotsütoosi ja vere valgeliblede arvu suurenemist.

⁶ Lümfopeenia hõlmab lümfotsüütide arvu vähenemist ja lümfopeeniat.

⁷ Tahhükardia hõlmab siinustahhükardiat, supraventrikulaarset tahhükardiat, tahhükardiat, atriaalsed tahhükardiat ja ventrikulaarset tahhükardiat.

⁸ Hüpotensioon hõlmab vererõhu langust ja hüpotensiooni.

⁹ Hüpertensioon hõlmab vererõhu tõusu ja hüpertensiooni.

¹⁰ Hüperbilirubineemia hõlmab vere bilirubiinisalduse suurenemist ja hüperbilirubineemiat.

¹¹ Lööve hõlmab erüteemi, löövet, erütematooset löövet, generaliseerunud löövet, makulaarset löövet, makulopapulaarset löövet, sügelevat löövet, löövet kateetri sisestuskohas, pustulaarset löövet, suguelundite löövet, papulaarset löövet ja vesikulaarset löövet.

¹² Palavik hõlmab kehatemperatuuri tõusu ja palavikku.

¹³ Turse hõlmab luuüditurset, periorbitaalset turset, silmalaugude turset, silmade turset, huulte turset, näoturset, lokaliseerunud turset, generaliseerunud turset, turset, perifeerset turset, infusioonikoha turset, neeruturset, munandikoti turset, suguelundite turset, kopsuturset, kõriturset, angioödeemi, suuümbruse turset ja lümfödeemi.

¹⁴ Valu rindkeres hõlmab ebamugavustunnet rindkeres, valu rindkeres, rindkere lihas-skeleti valu ja mittekardiaalset valu rindkeres.

¹⁵ Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine hõlmabalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksatalitluse näitajate tõusu ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist.

¹⁶ Immunoglobuliinide sisalduse vähenemine hõlmab immunoglobuliin G sisalduse vähenemist veres, immunoglobuliin A sisalduse vähenemist veres, immunoglobuliin M-i vähenemist veres, globuliinide sisalduse vähenemist, hüpagammaglobulineemiat, hüpaglobulineemiat, immunoglobuliinide sisalduse vähenemist.

¹⁷ Infusiooniga seotud reaktsioonid on ühendmääratlus, mis hõlmab termineid infusiooniga seotud reaktsioon ning kõrvalnähte, mis tekkisid infusioonile järgnenud 48 tunni jooksul ning kestsid ≤ 2 ööpäeva: palavik, tsütokiinide vabanemise sündroom, hüpotensioon, müalgia, äge neerukahjustus, hüpertensioon, lööve, tahhüpnöe, näo paistetus, näoturset, erütematoosne lööve.

¹⁸ Kõrvalnähud võivad olla tingitud ICANS-ist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neuroloogilised kõrvalnähud, sh ICANS

Juhuslikustatud III faasi kliinilises uuringus (N = 267) ja kontrollrühmata II faasi kliinilises uuringus (N = 189) tekkis 66,0%-l BLINCYTO'ga ravitud Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidest üks või mitu neuroloogilist kõrvaltoimet (k.a psühhiaatrilised häired), mis hõlmavad peamiselt KNS-i. Raskeid ja ≥ 3 . astme neuroloogilisi kõrvaltoimeid täheldati vastavalt 11,6% ja 12,1% patsientidest, neist kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed olid entsefalopaatia, treemor, afaasia ja segasusseisund. Enamik neuroloogilistest nähtudest (80,5%) olid kliiniliselt pöörduvad ja taandusid pärast BLINCYTO'ga ravi katkestamist. Mediaanne aeg esimese nähu tekkeni oli 2 nädala piires. Varasemas kontrollrühmata II faasi kliinilises uuringus teatati ühest surmaga lõppenud entsefalopaatia juhust.

Neuroloogilistest nähtudest teatati 62,2%-l Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest (N = 45). Rasketest ja raskusastmega ≥ 3 neuroloogilistest nähtudest teatati 13,3%-l Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Neuroloogilistest nähtudest teatati 71,5%-l MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest (N = 137), kellest 22,6% koges tõsiseid nähtusid. ≥ 3 . astme ja ≥ 4 . astme nähtudest teatati vastavalt 16,1%-l ja 2,2%-l MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Neuroloogilistest nähtudest teatati konsolideeriva ravi faasis, kus BLINCYTO't manustati vaheldumisi keemiaraviga, 61,2%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest (N = 147). ≥ 3 . astme ja ≥ 4 . astme nähtudest teatati konsolideeriva ravi faasis vastavalt 28,6%-l ja 2,0%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud ICANS-ist, sealhulgas 3. ja kõrgema astme ICANS-ist. ICANS-i kõige sagedasemad kliinilised ilmingud olid segasusseisund, afaasia,

desorientatsioon, teadvuse häired, düsartria, entsefalopaatia, krampid, vaimse seisundi muutused, unisus ja düsgraafia.

Täheldatud aeg ICANS-i tekkeni oli vahemikus 0...299 päeva, enamik ICANS-i juhtudest ilmnis kolme nädala jooksul.

Neuroloogiliste nähtude ja ICANS-i kliinilist käsitlust vt lõik 4.2.

Infektsioonid

BLINCYTO'ga ravitavatel patsientidel on teatatud eluohtlikest või surmaga lõppenud (≥ 4 . aste) viiruslikest, bakteriaalsetest ja seeninfektsioonidest. Lisaks täheldati II faasi kliinilises uuringus viirusnakkuse reaktiveerumist (nt polüoomiviirus (tüüp BK)) Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanutel. Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidel, kelle sooritusvõime lähteväärtus ECOG määratluse alusel oli 2, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus suurem kui patsientidel, kelle sooritusvõime ECOG määratluse alusel oli < 2 .

Infektsioonidest teatati konsolideeriva ravi faasis, kus BLINCYTO't manustati vaheldumisi keemiaraviga, 34,7%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest ($N = 147$). ≥ 3 . astme ja ≥ 4 . astme nähtudest teatati konsolideeriva ravi faasis vastavalt 28,6%-l ja 10,2%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Infektsioonide kliinilist käsitlust vt lõik 4.4.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Juhuslikustatud III faasi kliinilises uuringus ($N = 267$) ja kontrollrühmata II faasi kliinilises uuringus ($N = 189$) kogesid tsütokiinide vabanemise sündroomi 14,7% BLINCYTO'ga ravitud Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidest, raskest tsütokiinide vabanemise sündroomist teatati 2,4%-l patsientidest, mediaanaeg sümptomite avaldumiseni oli 2 päeva.

Tsütokiinide vabanemise sündroomist teatati 8,9%-l Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest ($N = 45$), 2,2% patsientidest kogesid tõsiseid nähtusid. Raskusastmega ≥ 3 või ≥ 4 nähtudest ei ole teatatud.

Tsütokiini vabanemise sündroomist teatati 2,9%-l MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest ($N = 137$). 3. astme ja tõsistest nähtudest teatati 1,5%-l MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest; ≥ 4 . astme nähtudest ei teatatud.

Tsütokiinide vabanemise sündroomist teatati konsolideeriva ravi faasis, kus BLINCYTO't manustati vaheldumisi keemiaraviga, 15,6%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest ($N = 147$). ≥ 3 . astme ja ≥ 4 . astme nähtudest teatati konsolideeriva ravi faasis vastavalt 4,1%-l ja 0,7%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Kapillaaride lekke sündroom tuvastati Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientide II faasi kliinilises uuringus 1 patsiendil ja MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsientide II faasi kliinilises uuringus 1 patsiendil. II faasi kliinilises uuringus ei täheldatud Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidel kapillaaride lekke sündroomi. Kapillaaride lekke sündroomist teatati konsolideeriva ravi faasis, kus BLINCYTO't manustati vaheldumisi keemiaraviga, ühel (0,7%) CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsiendil ($N = 147$); tegemist oli 3. astme kõrvalnähuga.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi kliinilist käsitlust vt lõik 4.4.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Juhuslikustatud III faasi kliinilises uuringus (N = 267) ja kontrollrühmata II faasi kliinilises uuringus (N = 189) teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest ning seonduvatest nähtudest ja sümptomitest 22,4%-l BLINCYTO'ga ravitud Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidest. Raskeid ja ≥ 3 . astme kõrvaltoimeid (nt ALAT-i aktiivsuse, ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja bilirubiinisalduse tõus veres) täheldati vastavalt 1,5% ja 13,6% patsientidest. Mediaanne aeg esimeste nähtude ilmnemiseni oli 4 päeva alates BLINCYTO ravi algusest.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise nähtudest teatati 17,8%-l Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest (N = 45), 2,2% patsientidest kogesid tõsiseid nähtusid. Raskusastmega ≥ 3 ja ≥ 4 nähtudest teatati vastavalt 13,3%-l ja 6,7%-l Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise nähtudest teatati 12,4%-l MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest (N = 137). ≥ 3 . astme ja ≥ 4 . astme nähtudest teatati vastavalt 8,0%-l ja 4,4%-l MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise juhtudest teatati konsolideeriva ravi faasis, kus BLINCYTO't manustati vaheldumisi keemiaraviga, 15,6%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest (N = 147). ≥ 3 . astme ja ≥ 4 . astme nähtudest teatati konsolideeriva ravi faasis vastavalt 8,8%-l ja 2,7%-l CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidest.

Maksa kõrvaltoimed kestsid tavaliselt lühikest aega ja möödusid kiiresti, sageli jätkates katkestuseta ravi BLINCYTO'ga.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise kliinilist käsitlust vt lõik 4.4.

Pankreatiit

BLINCYTO'ga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud eluohtlikust ja surmaga lõppenud pankreatiidist. Mediaanaeg alguseni oli 7,5 päeva. Pankreatiidi kliinilist käsitlust vt lõik 4.4.

Leukoentsefalopaatia, k.a progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Teatatud on leukoentsefalopaatia tekkest. Patsientidel, kellel aju magnetresonantstomograafia või kompuutertomograafia leid viitas leukoentsefalopaatiale, oli samaaegseid raskeid kõrvaltoimeid, sealhulgas segasus seisund, värinad, kognitiivsed häired, entsefalopaatia ja krampid. Ehkki on võimalik, et patsiendil arenes progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), ei teatatud kliinilistes uuringutes ühestki PML juhust.

Lapsed

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga lastel on hinnatud kahes avatud uuringus: kontrollrühmata I/II faasi uuringus (MT103-205) ja kontrollrühmaga juhuslikustatud III faasi uuringus (20120215).

Uuring MT103-205 oli kontrollrühmata I/II faasi annuse suurendamise ja hindamise uuring retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga lastel, mille jooksul raviti 70 patsienti vanuses 7 kuud kuni 17 aastat soovitatava annustamisskeemi järgi.

Kõige sagedamini esinevad tõsised kõrvaltoimed olid pürekia (11,4%), febrilne neutropeenia (11,4%), tsütokiinide vabanemise sündroom (5,7%), sepsis (4,3%), seadmega seotud

nakkus (4,3%), üleannustamine (4,3%), krambid (2,9%), hingamispuudulikkus (2,9%), hüpkosia (2,9%), kopsupõletik (2,9%) ja hulgiorganpuudulikkus (2,9%).

BLINCYTO'ga ravitud lastel olid ravimi kõrvaltoimete tüübid sarnased täiskasvanutele. Sagedamini täheldatud kõrvaltoimed (erinevus $\geq 10\%$) lastel võrreldes täiskasvanutega olid aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, pürektsia, infundeerimisega seotud reaktsioonis, kaalutõus ja hüpertensioon.

Kõrvaltoimete tüüp ja sagedus oli laste erinevates alarühmades (sugu, vanus ja geograafiline piirkond) sarnane.

Uuringus MT103-205 tekkis eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) ja kasvaja lahustussündroomi foonil soovituslikust annusest suurema annuse korral üks surmaga lõppenud südamepuudulikkuse juht, vt lõik 4.4.

BLINCYTO't on kontrollrühmaga juhuslikustatud avatud III faasi uuringus (20120215) hinnatud ka B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiiveerumise riskiga esimese retsidiiviga lastel, kus 54 patsienti vanuses 1 kuni 18 aastat said ravi vastavalt B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiiveerumise riskiga esimese retsidiivi soovitatud annustamisskeemile. BLINCYTO ohutusprofiil uuringus 20120215 vastab uuritud retsidiiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga laste omale.

Muud erirühmad

Kogemus BLINCYTO'ga patsientidel vanuses ≥ 75 aastat on piiratud. Ohutus oli BLINCYTO'ga ravitud eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ja patsientidel vanuses alla 65 aasta üldiselt sarnane. Eakatel patsientidel võib olla suurem soodumus tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete nagu kognitiivsete häirete, entsefalopaatia ja segadusseisundi tekkeks.

BLINCYTO'ga ravimise korral võib MRD-positiivse ALL-iga eakatel patsientidel nooremate patsientidega võrreldes olla suurem hüpogammaglobulineemia väljakujunemise oht. BLINCYTO'ga ravi kestel on soovitatav jälgida eakatel patsientidel immunoglobuliinide taset.

BLINCYTO ohutust ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel.

Immunogeensus

Vähem kui 2%-l ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidest, keda raviti BLINCYTO'ga kliinilistes uuringutes, leiti blinatumomabivastaseid antikehi. Enamikul patsientidest, kellel tekkisid blinatumomabivastased antikehad, olid need *in vitro* neutraliseerivad. Blinatumomabiga ravitud retsidiiveerunud või refraktaarse ALL'iga laste kliinilistes uuringutes ei leitud blinatumomabivastaseid antikehi.

Blinatumomabivastaste antikehade moodustumine võib mõjutada BLINCYTO farmakokineetikat.

Üldiselt toetavad kõik kliinilised tõendid järeldust, et blinatumomabivastaste antikehade olemasolu ei avalda kliinilist mõju BLINCYTO'ga ravi ohutusele ega efektiivsusele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

On täheldatud üleannustamist, k.a üks patsient, kellele lühikese aja jooksul manustati BLINCYTO soovitatud terapeutilisest annusest 133 korda suurem annus. Üleannustamise tulemusel tekkisid samad

kõrvaltoimed, mis soovitatava raviannuse korral, k.a palavik, värinad, ja peavalu. Üleannustamise korral tuleb infusioon ajutiselt katkestada ning patsienti jälgida. BLINCYTO ravi taasalgustamist ettenähtud raviannusega võib kaaluda siis, kui kõik mürgistusnähud on möödunud ja mitte varem kui 12 tundi pärast infusiooni katkestamist (vt lõik 4.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained; teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX07.

Toimemehhanism

Blinatumomab on bispetsiifiline T-rakke siduv molekul, mis seondub spetsiifiliselt B-liini päritoluga rakkude pinnal oleva CD19-ga ja T-rakkude pinnal oleva CD3-ga. See aktiveerib endogeensed T-rakud, ühendades T-raku retseptori (TCR) kompleksis oleva CD3 healoomulistel ja pahaloomulistel B-rakkudel oleva CD19-ga. Blinatumomabiga immuunravi kasvajakavastane aktiivsus ei sõltu spetsiifilist TCR kandvatest T-rakkudest ega vähirakkude esitletud peptiidide antigeenidest, vaid on polüklonaalse iseloomuga ja sõltumatu inimese leukotsüütide antigeeni (HLA) molekulidest sihtrakkudel. Blinatumomab vahendab T-rakkude ja kasvajakarakkude vahelise tsütolüütilise sünapsi tekkimist, vabastades proteolüütilised ensüümid, mis tapavad nii vohavaid kui ka puhkavaid sihtrakke. Blinatumomabi mõjul toimub raku adhesioonimolekulide möödumise ülesreguleerimine, tsütolüütiliste valkude süntees, põletikuliste tsütokiinide vabanemine ja T-rakkude kvantitatiivne kasv, mille tulemuseks on CD19+ rakkude hävitamine.

Farmakodünaamilised toimed

Uuritud patsientidel täheldati ühetaolist immuunsüsteemi farmakodünaamilist ravivastust. Pideva, 4 nädalat kestva intravenoosse infusiooni ajal iseloomustas farmakodünaamilist ravivastust T-rakkude aktiveerumine ja esialgne ümberjaotumine, kiire perifeersete B-rakkude arvu vähenemine ja möödumise tsütokiinide sünteesi suurenemine.

Perifeerne T-rakkude ümberjaotamine (st T-rakkude adhesioon veresoonte endoteeli ja/või transmigratsioon koesse) toimus pärast blinatumomabi infusiooni algust või annuse suurendamist. Enamikul patsientidest T-rakkude arv esialgu 1 kuni 2 päeva jooksul vähenes, seejärel normaliseerus algtasemele 7 kuni 14 päeva jooksul. Üksikutel patsientidel täheldati T-rakkude arvu suurenemist esialgses võrreldes (T-rakkude vohamist).

Enamikul patsientidest vähenes raviannuse $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ööpäevas}$ või $\geq 9 \mu\text{g}/\text{ööpäevas}$ korral perifeersete B-rakkude arv kiiresti määramatule tasemele. Perifeersete B-rakkude arvu taastumist 2-nädalasel ravitsükli vahelisel ravivabal perioodil ei täheldatud. B-rakkude hulga mittetäielik kahanemine ilmnis annuste korral $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ööpäevas}$ ja $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ööpäevas}$ ja mõnede mittereageerijate puhul suuremate annuste korral.

Lastel ei mõõdetud perifeerseid lümfotsüüte.

Mõõdeti tsütokiine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ja IFN- γ , millest kõige enam oli suurenenud IL-6, IL-10 ja IFN- γ hulk. Möödumise tsütokiinide hulga suurenemist täheldati 2 esimesel päeval pärast blinatumomabi infusiooni algust. Tsütokiinide kõrgeenenud tase langes infusiooni ajal tagasi algväärtusele 24 kuni 48 tunni jooksul. Järgnevatel ravitsüklitel esines tsütokiini hulga suurenemist vaid mõnel patsiendil ja suurenemise intensiivsus võrreldes esimese ravitsükli esimese 48 tunniga oli väiksem.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Philadelphia kromosoom-negatiivne retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline ALL

BLINCYTO II ja III faasi kliinilistes uuringutes, mida järgnevalt kirjeldatakse, osales kokku 456 patsienti vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline ALL.

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust tavapärase keemiaraviga (standardravi) võrreldes hinnati juhuslikustatud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus (TOWER). Uuringusse kaasatud retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga ($> 5\%$ blaste luuüdis ning retsidiiv ükskõik millal pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist, ravimata esimene retsidiiv koos esimese remissiooniga, mis kestis < 12 kuud või oli refraktaarne viimatiselise ravi suhtes) patsiendid olid vanuses ≥ 18 aastat ja sooritusvõimega ≤ 2 ECOG määratluse alusel.

Patsiendid juhuslikustati suhtes 2:1 saama ravi BLINCYTO'ga või ühte neljast eelnevalt määratletud tavapärasest keemiaravi skeemist uurija valikul. Juhuslikustamine oli kihitatud vanuse (< 35 aastat või ≥ 35 aastat), eelneva päästva ravi (jah või ei) ja eelneva allogeense hematopoeetilise tüviraku siirdamise (jah või ei) suhtes, hinnatuna uuringuga nõustumise hetkel. Uuringurühmade demograafilised ja lähteparameetrid olid hästi tasakaalustatud (vt tabel 7).

Tabel 7. Demograafilised ja lähteparameetrid III faasi uuringus (TOWER)

Parameeter	BLINCYTO (N = 271)	Tavapärane keemiaravi (N = 134)
Vanus		
Mediaan, aastad (minim., maksim.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Keskmine, aastad (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 aastat, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Eelnev päästev ravi	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Eelnev allogeenne hematopoeetilise tüviraku siirdamine	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG staatus - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktaarne staatus - n (%)		
Esmane refraktaarsus	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktaarne päästva ravi suhtes	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksimaalne blastide arv luuüdis, hinnatuna kohalikus või kesklaboris - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

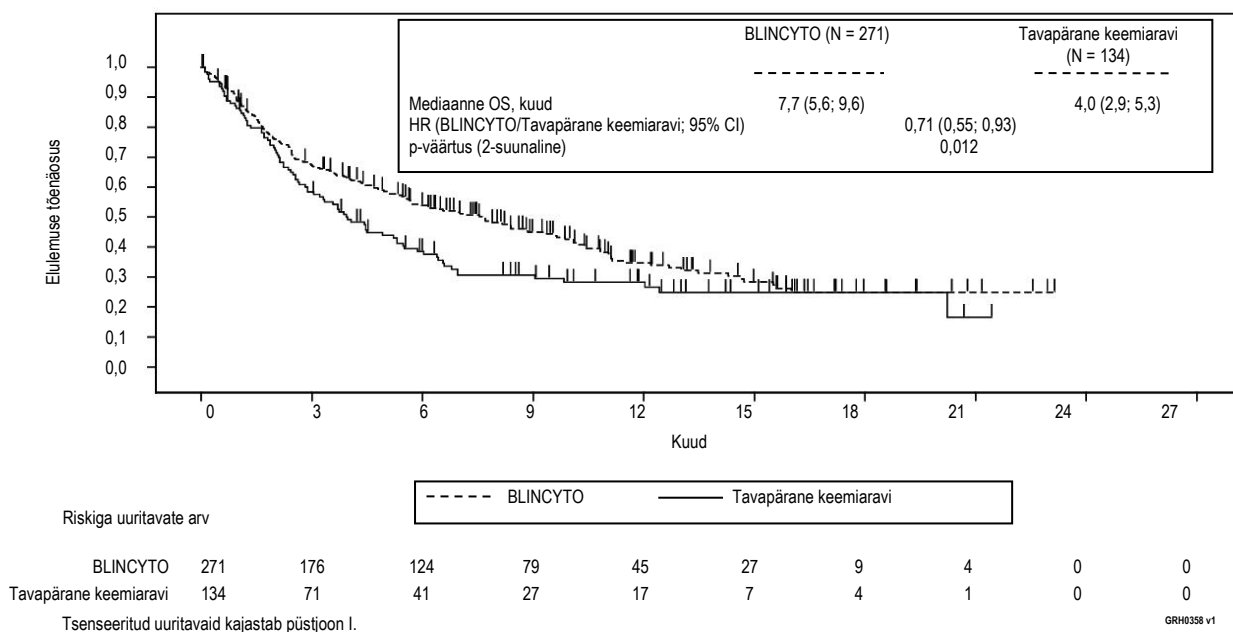
BLINCYTO't manustati intravenoosse püsiinfusioonina. Esimeses ravitsükliis oli alustusannus 1. nädalal 9 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$, seejärel järgneval 3 nädalal 28 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$. Eesmärgannus 28 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$ manustati 2. ravitsükliis ja järgnevates tsüklites alates iga tsükli 1. päevast. Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada. 267 patsiendi hulgas, keda raviti BLINCYTO'ga, oli keskmine läbitud ravitsüklite arv 2,0; tavapärast keemiaravi saanud 109 patsientide keskmine läbitud ravitsüklite arv oli 1,3.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS, *overall survival*). Tavapärase keemiaravi rühmas oli mediaanne OS 4,0 kuud (95% CI: 2,9; 5,3) ja BLINCYTO rühmas 7,7 kuud (95% CI: 5,6; 9,6). Ravihaarade vaheline riskitiheduste suhe (HR; 95% CI) oli 0,71 (0,55; 0,93) BLINCYTO kasuks, kajastades 29% riski vähenemist BLINCYTO haaras (p-väärtus = 0,012 (kihitatud logaritmiline

astaktest)), vt joonis 1. OS tulemuse ühetaolisus leidis tõendamist alamrühmadesse kihitamise kriteeriumite lõikes.

Hematopoeetilise tüviraku siirdamise hetke suhtes tsenseeritud andmed olid ühetaolised: hematopoeetilise tüviraku siirdamise aja suhtes tsenseeritud mediaanne OS oli BLINCYTO rühmas 6,9 kuud (95% CI: 5,3; 8,8) ja tavapärase keemiaravi rühmas 3,9 kuud (95% CI: 2,8; 4,9); HR 0,66; 95% CI: 0,50; 0,88; p-väärtus = 0,004). Allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise järgse suremuse määr kõikide ravivastusega patsientide hulgas, kes ei saanud leukeemiaavastast ravi, oli BLINCYTO rühmas 10/38 (26,3%; 95% CI: 13,4; 43,1) ja tavapärase keemiaravi rühmas 3/12 (25%; 95% CI: 5,5; 57,2); nimetatud suremuse määr 100. päeval pärast hematopoeetilise tüviraku allogeenset siirdamist oli BLINCYTO rühmas 4/38 (12,4%; 95% CI: 4,8%; 29,9%) ja tavapärase keemiaravi rühmas 0/12 (0%; 95% CI: mittehinnatav). Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte on esitatud tabelis 8.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver



Tabel 8. Efektiivsustulemused Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-cellsarakulise ALL-iga patsientidel vanuses ≥ 18 aastat (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Tavapärane keemiaravi (N = 134)
Täielik remissioon (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95% CI]	119 (43,9) [37,9; 50,0]	33 (24,6) [17,6; 32,8]
Ravidevaheline erinevus [95% CI]	19,3 [9,9; 28,7]	
p-väärtus	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) [28,0; 39,5]	21 (15,7) [10,0; 23,0]
Ravidevaheline erinevus [95% CI]	17,9 [9,6; 26,2]	
p-väärtus	< 0,001	
Haigusvaba elulemus ^d		
Hinnanguline väärtus 6 kuu kohta, % [95% CI]	30,7 [25,0; 36,5]	12,5 [7,2; 19,2]
Hinnanguline väärtus 18 kuu kohta, % [95% CI]	9,5 [5,1; 15,6]	7,9 [3,7; 14,2]
HR [95% CI]	0,55 [0,43; 0,71]	

	BLINCYTO (N = 271)	Tavapärane keemiaravi (N = 134)
Hematoloogilise ravivastuse kestus Mediaanne aeg juhuni [95% CI]		
CR	8,3 [5,7; 10,7]	7,8 [2,2; 19,0]
CR/CRh*/CRi	7,3 [5,8; 9,9]	4,6 [1,8; 19,0]
MRD^e ravivastus CR/CRh*/CRi		
MRD hinnatavad patsiendid (%) [95% CI] ^f	74/97 (76,3) [66,6; 84,3]	16/33 (48,5) [30,8; 66,5]
MRD ravivastuse kestus Mediaanne aeg juhuni [95% CI]	4,5 kuud [3,6; 9,0]	3,8 kuud [1,9; 19,0]
Allogeenne vereloome tüviraku siirdamine pärast uuringu algust, n (%)		
Kõik uuritavad	65 (24)	32 (23,9)
Hematoloogilise ravivastusega (CR/CRh*/CRi) patsiendid	50 (42,0)	18 (54,5)
Aeg allogeense vereloome tüviraku siirdamiseni kõigil siirdatud patsientidel Mediaanne aeg juhuni [kvartiilidevaheline haare; IQR]	3,7 kuud [3,0; 5,3] (N = 65)	3,1 kuud [2,6; 4,3] (N = 32)
Aeg allogeense vereloome tüviraku siirdamiseni CR/CRh*/CRi ravivastusega patsientidel Mediaanne aeg juhuni [95% CI] (Kaplan-Meieri hinnang)	11,3 kuud [5,2; mittehinnatav] (N = 119)	3,6 kuud [2,3; 7,2] (N = 33)
Suremus 100. päeval pärast hematopoeetilise tüviraku allogeenset siirdamist		
n/N (%), [95% CI]	4/38 (12,4%) [4,8; 29,9]	0/12 (0,0%) [0,0; mittehinnatav]

^a CR (täielik remissioon) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu täielik taastumine vereringes (trombotsüüte $> 100\,000$ mikrolitris ja neutrofiilide absoluutarv > 1000 mikrolitris).

^b CRh* (täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu osaline taastumine vereringes (trombotsüüte $> 50\,000$ mikrolitris ja neutrofiilide absoluutarv > 500 mikrolitris).

^c CRi (täielik remissioon mittetäieliku hematoloogilise taastumisega) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu mittetäielik taastumine vereringes (trombotsüüte $> 100\,000$ mikrolitris või neutrofiilide absoluutarv > 1000 mikrolitris).

^d Haigusvaba elulemuse aeg arvutati alates juhuslikustamise ajast kuni haigusseisundi hindamiseni, mis näitas retsidiivi pärast CR/CRh*/CRi, või surmani, sõltuvalt sellest, kumb juhtus enne. Uuritavatel, kes ei saavutanud CR/CRh*/CRi 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist, loeti ravi ebaõnnestunuks ning nendele kohaldati haigusvaba elulemust 1 päev.

^e MRD (minimaalne residuaalne haigus) ravivastus oli määratletud kui polümeraasi ahelreaktsiooni või voolutsütomeetria meetodil mõõdetud MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

^f patsiendid, kes saavutasid CR/CRh*/CRi, ning kellel oli olemas hinnatav MRD-analüüs pärast uuringu algust.

Tervisega seotud elukvaliteet

Selles avatud uuringus hinnati patsientide hinnangut tervisega seotud elukvaliteedile küsimustikuga EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*). Tagasivaatavas tundlikkusanalüüsis pikendas ravi BLINCYTO'ga tavapärase keemiaraviga võrreldes ühtviisi aega tervisega seotud elukvaliteedi kliiniliselt olulise halvenemiseni (halvenemine lähteväärtusega võrreldes ≥ 10 punkti) tervisliku seisundi üldhinnangus [mediaanaeg BLINCYTO'ga, võrreldes tavapärase keemiaraviga: 8,1 kuud, võrreldes 1,0 kuuga tavapärase keemiaravi korral (HR = 0,60; 95% CI: 0,42; 0,85)] funktsionaalsel skaalal, sümptomaatilisel skaalal ja üksiknäitajate alusel. Tervisega seotud elukvaliteedi tulemused põhinevad tagasivaataval tundlikkusanalüüsil, mistõttu peab tulemusi interpreteerima ettevaatlikult.

BLINCYTO't hinnati samuti avatud, mitmekeskuselises, kontrollrühmata II faasi uuringus 189 patsiendil (MT103-211). Valitud patsiendid olid vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli Philadelphia kromosoom-negatiivne retsidiveerunud või refraktaarne B-cellsarakuline ALL (taastekkinud pärast esimest ≤ 12 -kuulist remissiooni pärast esimest päästeravi või taastunud või ravile allumatu pärast esimest päästeravi või retsidiveerunud 12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist, ning blaste luuüdis $\geq 10\%$).

Premedikatsioon, BLINCYTO annus ravitsükli kohta ja manustamistee olid samad, mis III faasi uuringus. Patsientide premedikatsioonis oli kohustuslik seljaajuvedeliku profülaktika, mis koosnes intratekaalsest ravikuurist 1 nädala jooksul enne BLINCYTO'ga ravi alustamist vastavalt raviasutuse või riiklikule ravijuhisele. BLINCYTO't manustati intravenoosse püsiinfusioonina. Esimeses ravitsükli oli alustusannus 1. nädalal 9 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$, seejärel järgneval 3 nädalal 28 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$. Eesmärkannus 28 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$ manustati 2. ravitsükli ja järgnevates tsüklites alates iga tsükli 1. päevast. Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada. Ravipopulatsioon hõlmas 189 patsienti, kes said vähemalt 1 BLINCYTO infusiooni; ravitsüklite keskmine arv patsiendi kohta oli 1,6. Patsientidele, kes allusid ravile BLINCYTO'ga, kuid kelle haigus hiljem taastekkis, võimaldati kordusravi BLINCYTO'ga. Ravitud patsientide mediaanne vanus oli 39 aastat (vahemik: 18...79 aastat, k.a 25 patsienti vanuses ≥ 65 aastat), 64 patsiendile 189-st (33,9%) oli enne ravi BLINCYTO'ga tehtud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine ja 32 patsienti 189-st (16,9%) olid eelnevalt saanud rohkem kui 2 päästvat ravi.

Esmane tulemusnäitaja oli täieliku remissiooni või täieliku remissiooni koos osalise hematoloogilise taastumisega (CR/CRh*) määr 2 BLINCYTO ravitsükli jooksul. Kaheksakümmend üks patsienti 189-st (42,9%) saavutas CR/CRh* esimese 2 ravitsükliga, enamik ravivastuseid (81-st 64) saadi 1. ravitsükli. Eakate populatsioonis (vanuses ≥ 65 aasta) saavutasid 11 patsienti 25-st (44,0%) CR/CRh* kahe esimese ravitsükli jooksul (vt lõik 4.8 ohutus eakatel). Neli patsienti saavutasid täieliku remissiooni konsolideerivate tsüklite ajal, kumulatiivne täieliku remissiooni tase oli 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6%...42,7%). Kolmkümmend kaks patsienti 189-st (17%), kellele tehti allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine, saavutasid BLINCYTO'ga CR/CRh* (vt tabel 9).

Tabel 9. Efektiivsustulemused Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-cellsarakulise ALL-iga patsientidel vanuses ≥ 18 aastat (MT103-211)

	n (%) n = 189	95% CI
Täielik remissioon (CR) ¹ /Täielik remissioon koos osalise hematoloogilise taastumisega (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%]
Hüpo- või aplastiline blastidevaba luuüdi ³	17 (9,0%)	[5,3%...14,0%]
Osaline remissioon ⁴	5 (2,6%)	[0,9%...6,1%]
Taastekke ⁵ vaba elulemus (RFS) CR/CRh* korral	5,9 kuud	[4,8...8,3 kuud]
Üldine elulemus	6,1 kuud	[4,2...7,5 kuud]

¹ CR (täielik remissioon) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu täielik taastumine vereringes (trombotsüüdid $> 100\,000$ mikrolitris ja neutrofiilide absoluutarv > 1000 mikrolitris).

² CRh* (täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu osaline taastumine vereringes (trombotsüüdid $> 50\,000$ mikrolitris ja neutrofiilide absoluutarv > 500 mikrolitris).

³ Hüpo- või aplastiline blastidevaba luuüdi oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine; vererakkude ebapiisav taastumine vereringes (trombotsüüdid $\leq 50\,000$ mikrolitris ja/või neutrofiilide absoluutarv ≤ 500 mikrolitris).

⁴ Osaline remissioon oli määratletud järgnevalt: 6%...25% blaste luuüdis koos vähemalt 50% vähenemisega võrreldes algtaasemega.

⁵ Taastekke oli määratletud järgnevalt: hematoloogiline taastekke (täieliku remissiooni järgselt enam kui 5% blaste luuüdis) või ekstramedullaarne taastekke.

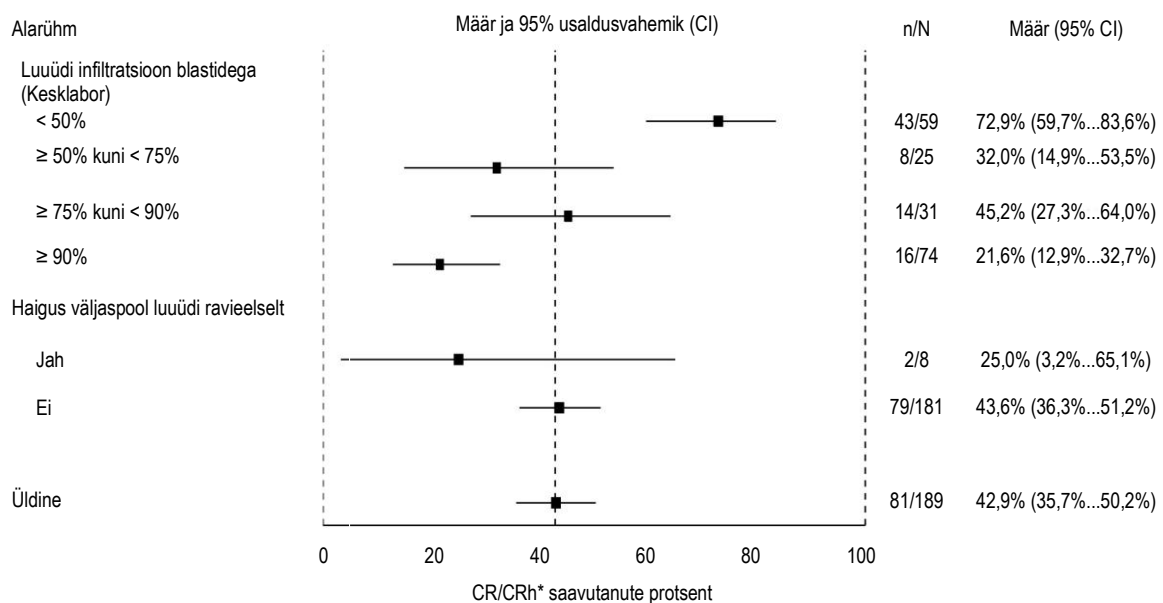
Plaanilise esmase andmeanalüüsi põhjal oli 60 patsiendil 73-st, kellel oli CR/CRh* (82,2%), ka MRD (minimaalse residuaalse haiguse) ravivastus (MRD määratlus: PCR < 1 × 10⁻⁴).

Eelneva vereloome tüvirakkude allogeense siirdamisega patsientide ravivastuse määr oli sarnane eelneva vereloome tüvirakkude siirdamiseta patsientide omaga, vanemate patsientide ravivastuste määrad olid sarnased nooremate patsientidega ning remissioonimäärade olulist erinevust eelneva päästva ravi raviliinide arvu põhjal ei täheldatud.

Patsientidel, kellel sõeluuringus (N = 8/189) oli ekstramedullaarne haigus, mis ei olnud levinud kesknärvisüsteemi ja munanditesse (määratletud kui vähemalt 1 kolle ≥ 1,5 cm), olid kliinilise ravivastuse määrad (25% [95% CI: 3,2...65,1]) madalamad, võrreldes patsientidega, kellel ekstramedullaarse haiguse tõendid puudusid (N = 181, 43,6% [95% CI: 36,3...51,2]); vt joonis 2.

Ka kõrgeima kasvajakoomusega, mõõdetuna luuüdi blastide protsendina lähteseisundis (≥ 90%), patsientide ravivastus oli kliiniliselt oluline ja CR/CRh* määr 21,6% (95% CI: 12,9...32,7); vt joonis 2. Ravile BLINCYTO'ga allusid kõige paremini madala kasvajakoomusega (< 50%) patsiendid, kelle CR/CRh* määr oli 72,9% (95% CI: 59,7...83,6).

Joonis 2. Blobogramm – täieliku remissiooni (CR)/täieliku remissiooni koos osalise hematoloogilise taastumisega (CRh*) määr 2 esimese ravitsükli jooksul MT103-211 uuringus (esmane analüüs)



n = patsientide arv alarühmas, kellel saavutati CR või CRh* esimese 2 ravitsükliga.
N = patsientide koguarv alarühmas.

Philadelphia kromosoom-positiivne retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline ALL täiskasvanud patsientidel

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust hinnati avatud, mitmekeskuselises, kontrollrühmata II faasi uuringus (ALCANTARA). Uuringusse kaasati patsiendid vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli Philadelphia kromosoom-positiivne B-eellasrakuline ALL, retsidiveerunud või refraktaarne vähemalt ühe teise põlvkonna või hilisema türosiinkinaasi inhibiitori (TKI) suhtes või kes ei talu teise põlvkonna TKI-d ja ei talu või on refraktaarne imatiniibmesilaadi suhtes.

BLINCYTO't manustati intravenoosse püsiinfusioonina. Esimeses ravitsükli oli algannus 1. nädalal 9 µg ööpäevas, seejärel järgneval 3 nädalal 28 µg ööpäevas. Annus 28 µg ööpäevas manustati 2. ravitsükli ja järgnevatel tsüklitel alates iga tsükli 1. päevast. Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada. Ravipopulatsioon hõlmas 45 patsienti, kes said vähemalt ühe BLINCYTO

infusiooni; läbitud ravitsükli keskmine arv oli 2,2 (teavet patsientide demograafiliste andmete ja ravieelsete parameetrite kohta vt tabel 10).

Tabel 10. Demograafilised ja lähteparameetrid II faasi uuringus (ALCANTARA)

Parameeter	BLINCYTO (N = 45)
Vanus	
Mediaan, aastad (min; max)	55 (23; 78)
Keskmine, aastad (SD)	52,8 (15)
≥ 65 aastat ja < 75 aastat, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 aastat, n (%)	2 (4,4)
Mehed, n (%)	24 (53,3)
Rass, n (%)	
Asiaat	1 (2,2)
Mustanahaline (või afroameeriklane)	3 (6,7)
Muu	2 (4,4)
Europiidne	39 (86,7)
Haiguslugu, n (%)	
Eelnev TKI-ravi ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Eelnev päästev ravi	31 (61,9)
Eelnev alloHSCT ^b	20 (44,4)
Luuüdi blastid ^c , n (%)	
≥ 50% to < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

^a Patsientide arv, kelle ravi ponatiniibiga ebaõnnestus = 23 (51,1%)

^b alloHSCT = allogeenne hematopoeetilise tüviraku siirdamine

^c keskselt hinnatud

Esmane tulemusnäitaja oli CR/CRh* esinemissagedus BLINCYTO'ga ravimise kahes tsükli. Kuusteist patsienti 45-st (35,6%) saavutasid CR/CRh* kahe esimese ravitsükli jooksul. 16 patsienti CR/CRh*-ga esimeses 2 tsükli, CR-iga 12 patsienti 14-st (85,7%) ja CRh*-ga 2 patsienti 2-st (100%) saavutasid samuti täieliku MRD-ravivastuse (vt tabel 11).

Kaks patsienti saavutasid täieliku remissiooni järgnevate tsükli ajal, kumulatiivne täieliku remissiooni esinemissagedus oli 35,6% (16/45; 95% CI: 21,9...51,2). Viis patsienti 16-st (31,3%), kellele tehti allogeense vereloome tüviraku siirdamine, saavutasid BLINCYTO'ga CR/CRh*.

Tabel 11. Efektiivsustulemused Philadelphia kromosoom-positiivse retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga (ALL) patsientidel vanuses ≥ 18 aastat (ALCANTARA)

	N = 45
Täielik remissioon (CR) ^a / täielik remissioon koos osalise hematoloogilise taastumisega (CRh*) ^b , n (%) [95% CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi ^c (CRh*-ta), n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Hüpo- või aplastiline blastidevaba luuüdi (CRi-ta) ^d , n (%) [95% CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Osaline remissioon ^e , n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Täielik MRD ravivastus ^f , n (%) [95% CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]

	N = 45
CR/CRh* [95% CI] mediaanne haigusvaba ^g elulemus (RFS)	6,7 kuud [4,4 kuni mittehinnatav ^h]
Mediaanne üldine elulemus [95% CI]	7,1 kuud [5,6 kuni mittehinnatav ^h]

^a CR (täielik remissioon) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu täielik taastumine perifeerses veres (trombotsüüdid $> 100\,000$ mikroliitris ja neutrofiilide absoluutarv > 1000 mikroliitris).

^b CRh* (täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu osaline taastumine perifeerses veres (trombotsüüdid $> 50\,000$ mikroliitris ja neutrofiilide absoluutarv > 500 mikroliitris).

^c CRi (täielik remissioon mittetäieliku hematoloogilise taastumisega) oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine, vererakkude arvu mittetäielik taastumine perifeerses veres (trombotsüüdid $> 100\,000$ mikroliitris või neutrofiilide absoluutarv > 1000 mikroliitris).

^d Hüpo- või aplastiline blastidevaba luuüdi oli määratletud järgnevalt: $\leq 5\%$ blaste luuüdis, haigustunnuste puudumine; vererakkude ebapiisav taastumine perifeerses veres (trombotsüüdid $\leq 50\,000$ mikroliitris ja/või neutrofiilide absoluutarv ≤ 500 mikroliitris).

^e Osaline remissioon oli määratletud järgnevalt: $6\%\dots 25\%$ blaste luuüdis koos vähemalt 50% vähenemisega võrreldes algtaasemega.

^f Täielik MRD ravivastus on määratletud kui tuvastatava MRD puudumine analüüsis, mille minimaalne tundlikkus on 10^{-4} .

^g Taasteke oli määratletud järgnevalt: hematoloogiline taasteke (täieliku remissiooni järgselt enam kui 5% blaste luuüdis) või ekstramedullaarne taasteke.

^h NE = mittehinnatav

Ka suuremakasvajakoormusega, mõõdetuna luuüdi blastide protsendina ($\geq 50\%$), patsientide ravivastus oli kliiniliselt oluline ja CR/CRh* esinemissagedus $26,5\%$ (95% CI: $12,9\ldots 44,4$). Ravile BLINCYTO'ga allusid kõige paremini väikese kasvajakoormusega ($< 50\%$) patsiendid, kelle CR/CRh* esinemissagedus oli $63,6\%$ (95% CI: $30,8\ldots 89,1$). Suure perifeersete valgete vereliblede arvuga ($\geq 3,0 \times 10^9/l$) patsientide ravivastuse esinemissagedus oli $27,3\%$ (95% CI: $10,7\ldots 50,2$), samas oli väiksema vere valgeliblede arvuga ($< 3,0 \times 10^9/l$) patsientide vastuste protsent $43,5\%$ (95% CI: $23,2\ldots 65,5$).

Hinnatavate alarühmade (nt mutatsioonide olek, eelnevate TKI-de arv, eelnev HSCT olek ja retsidiiv ilma eelneva HSCT-ta) ravi efektiivsus oli üldiselt kooskõlas üldpopulatsiooni tulemustega. T315I mutatsiooni, muude mutatsioonide või täiendavate tsütogeneetiliste ebanormaalsustega patsientide ravivastuste esinemissagedus oli sarnane võrreldes patsientidega, kellel neid mutatsioone või ebanormaalsusi polnud.

MRD-positiivne B-eellasrakuline ALL

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidel hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga II faasi uuringus (BLAST). Uuringusse kaasati patsiendid vanuses ≥ 18 aastat, kellele polnud varem tehtud HSCT-d, kes olid saanud vähemalt 3 plokki standardset ALL-i induktsioonravi, kellel oli toimunud täielik hematoloogiline taastumine (määratletud kui $< 5\%$ blaste luuüdis, neutrofiilide absoluutarv ≥ 1000 /mikroliitris, trombotsüüte $\geq 50\,000$ /mikroliitris ja hemoglobiinitase ≥ 9 g/dl) ja kellel esines molekulaarne puudulikkus või molekulaarne retsidiiv (määratletud kui MRD $\geq 10^{-3}$), vt tabel 12. Sõeluuringus määrati MRD olemasolu kindlaks luuüdi aspiratsiooni teel, kasutades voolutsütomeetria või polümeraasahelreaktsiooni (PCR), mille minimaalne tundlikkus oli kohapealse hinnangu põhjal 10^{-4} . Seejärel kinnitas kesklabor MRD tasemed PCR-i teel. MRD tulemuste lõplikul tõlgendamisel järgiti EuroMRD konsortsiumi juhiseid.

Tabel 12. Demograafilised ja lähteparameetrid MRD uuringus (BLAST)

Parameeter	BLINCYTO (N = 116)
Vanus	
Mediaan, aastad (min; max)	45 (18; 76)
Keskmine, aastad (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 aastat, n (%)	15 (12,9)
Mehed, n (%)	68 (58,6)
Rass, n (%)	
Asiaat	1 (0,9)
Muu (sega)	1 (0,9)
Europiidne	102 (87,9)
Teadmata	12 (10,3)
Esinenud retsidiivid, n (%)	
1. CR-iga patsiendid	75 (64,7)
2. CR-iga patsiendid	39 (33,6)
3. CR-iga patsiendid	2 (1,7)
MRD taseme lähteväärtus*, n (%)	
≥ 10 ⁻¹ ja < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² ja < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ ja < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Alla kvantifitseerimise alampiiri	5 (4,3)
Teadmata	2 (1,7)

* Hinnati keskselt analüüsiga, mille minimaalne tundlikkus oli 10⁻⁴

BLINCYTO't manustati intravenoosse püsiinfusioonina. Igas ravitsükli annustati patsientidele BLINCYTO't püsiva suurusega annuses 15 µg/m² ööpäevas (ekvivalentne soovitatud annusega 28 µg ööpäevas). Patsiendid said kuni 4 ravitsükli. Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada. Ravipopulatsioon hõlmas 116 patsienti, kes said vähemalt ühe BLINCYTO infusiooni; läbitud ravitsükli keskmine arv patsiendi kohta oli 1,8 (vahemik: 1 kuni 4).

Esmane tulemusnäitaja oli ühe BLINCYTO ravitsükli jooksul täieliku MRD ravivastuse saavutanud patsientide osakaal. Pärast ühte ravitsükli saavutasid täieliku MRD ravivastuse 88 patsienti 113-st (77,9%) hinnatavast patsiendist; vt tabel 13. Kaks uuritavat saavutasid täieliku MRD ravivastuse 1 täiendava BLINCYTO ravitsükliga. MRD ravivastuste määrad vanuse alusel ja MRD tase lähtetaseme alamrühmades olid sarnased kogu populatsiooni tulemustega. Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsientide RFS 18. kuul, mida tsenseeriti allogeensete tüvirakkude siirdamise aja või BLINCYTO-ravi järgse keemiaravi aja suhtes, oli 54% (33%, 70%). 18. kuu RFS, mida ei tsenseeritud allogeensete tüvirakkude siirdamise aja või BLINCYTO-ravi järgse keemiaravi aja suhtes, oli 53% (44%, 62%).

Tabel 13. ≥ 18-aastaste MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsientide efektiivsustulemused (BLAST)

Täielik MRD ravivastus ^a , n/N (%), [95% CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1...85,1]
≥ 65-aastased	12/15 (80,0) [51,9...95,7]
1. CR-iga patsiendid	60/73 (82,2) [71,5...90,2]
2. CR-iga patsiendid	27/38 (71,1) [54,1...84,6]
3. CR-iga patsiendid	1/2 (50,0) [1,3...98,7]
Täieliku MRD ravivastuse kestus [95% CI]	17,3 kuud [12,6...23,3]

^a Täielik MRD ravivastus on määratletud kui tuvastatava MRD puudumine analüüsis, mille minimaalne tundlikkus on 10⁻⁴.

^b Esmase tulemusnäitaja täielikku analüüsikomplekti kaasati 113 patsienti (97,4%; 113/116).

B-eellasrakulise ALL-i konsolideeriva ravi faas

BLINCYTO efektiivsust B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanutel ja lastel konsolideeriva ravi faasis hinnati uuringutes E1910 ja 20120215. Uuringu E1910 ravi efektiivsuse tulemusi on kirjeldatud allpool ning laste ja noorukite hulgas läbi viidud uuringuid on kirjeldatud lõigus „Lapsed“.

Uuringus E1910 (20129152), mis oli kontrollrühmaga juhuslikustatud III faasi uuring esmadiagnoositud Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanutel, hinnati BLINCYTO ohutust ja efektiivsust. Uuringusse sobivad patsiendid said induktsioonkeemiaravi. Pärast induktsioonravi jätkasid patsiendid, kes olid saavutanud täieliku hematoloogilise remissiooni (*complete remission*, CR) või täieliku remissiooni vererakkude arvu mittetäieliku taastumisega perifeerses veres (*CR incomplete*, CRi), uuringus osalemist ja said intensiivistatud keemiaravi. Pärast intensiivistatud keemiaravi juhuslikustati või määrati 286 patsienti saama kas BLINCYTO't vaheldumisi konsolideeriva keemiaraviga (n = 152) või standardravina ainult konsolideerivat keemiaravi (n = 134). Uuringus E1910 kasutatud keemiaraviskeemid põhinesid uuringu UKALL12/ECOG2993 uuringuplaanil. Mõlemad rühmad said säilitusravi, mille kogukestus pärast intensiivistatud ravi algust oli 2,5 aastat. Juhuslikustamisel stratifitseeriti ravirühmad MRD (MRD-negatiivsus määratleti kui $< 1 \times 10^{-4}$), vanuse (< 55 aastat *versus* ≥ 55 aastat), CD20-positiivsuse, rituksimabi kasutamise ja allogeense tüvirakkude siirdamise (*stem cell transplant*, SCT) plaani põhjal.

BLINCYTO rühma uuringuravi koosnes 4 blinatumomabiga ravi tsüklist ja 4 keemiaravitsüklist järgmises järjekorras. Kõigepealt 2 tsükli BLINCYTO't (iga tsükli ajal manustati BLINCYTO't intravenoosse püsiinfusioonina 28 µg ööpäevas 28 päeva jooksul ja 14-päevase ravivaba perioodiga ravitsükli vahel), millele järgnes 3 tsükli konsolideerivat keemiaravi, siis kolmas BLINCYTO tsükkel, mille järel tuli veel üks tsükkel konsolideerivat keemiaravi ning seejärel neljas BLINCYTO tsükkel. Uuritavate, kes ei saanud tüvirakkude siirdamist, *post-hoc* analüüsis täheldati esmavaliku konsolideeriva ravina 4 tsükli BLINCYTO't saanud patsientidel arvnäitajates suuremat OS-i kui 1...2 tsükli saanutel. Patsiendid said BLINCYTO't keskmiselt 3,04 tsükli. Kui patsient pidi järgmiseks läbima allogeense SCT, soovitati blinatumomabiga ravi rühma juhuslikustatud patsientidele tungivalt läbida enne allogeenset SCT-d mõlemad blinatumomabiga ravi tsüklid. Uuringu standardravirühm sai 4 tsükli konsolideerivat keemiaravi. Mõlema ravirühma patsiendid said sama arvu konsolideeriva keemiaravi tsükleid ja annuseid. Standardravi rühma juhuslikustatud patsiendid võisid jätkata kohe allogeense SCT-ga või konsolideeriva keemiaraviga.

Ravieelsed demograafilised ja muud parameetrid olid ravirühmades sarnased. Demograafilised ja teised parameetrid on toodud tabelis 14.

Tabel 14. Demograafilised ja teised parameetrid (E1910)

Parameeter	BLINCYTO rühm (N = 152)		Standardravi rühm (N = 134)	
	MRD-positiivsed (N = 40)	MRD-negatiivsed (N = 112)	MRD-positiivsed (N = 22)	MRD-negatiivsed (N = 112)
Vanus				
Keskmine, aastad (min; max)	49,6 (30; 69)		50,2 (30; 70)	
Mehed, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	

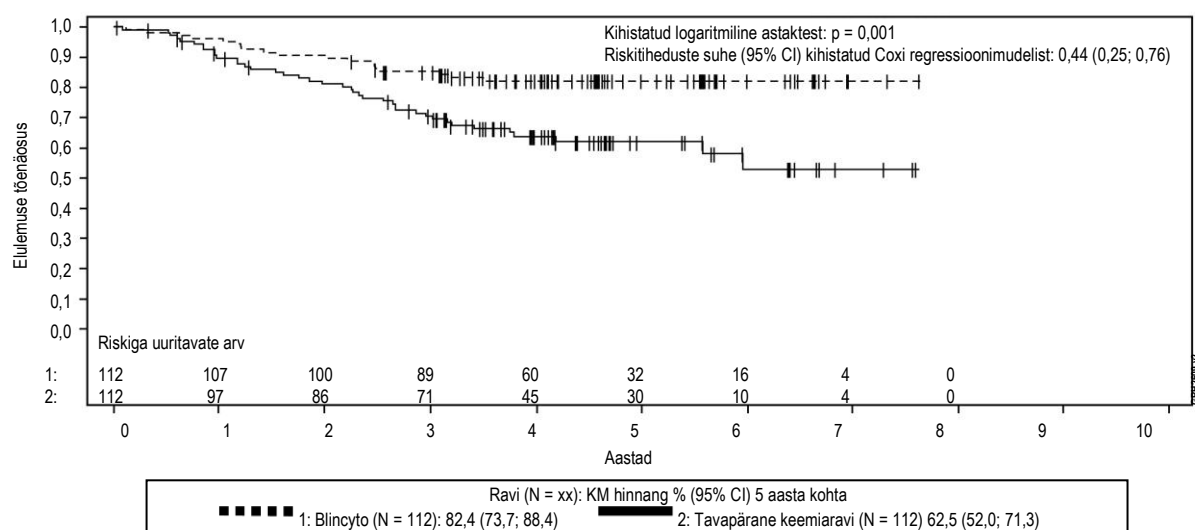
Parameeter	BLINCYTO rühm (N = 152)		Standardravi rühm (N = 134)	
	MRD-positiivsed (N = 40)	MRD-negatiivsed (N = 112)	MRD-positiivsed (N = 22)	MRD-negatiivsed (N = 112)
Rass, n (%)				
Ameerika või Alaska põlisrahvas	2 (1,3)		1 (0,7)	
Aasialane	4 (2,6)		2 (1,5)	
Mustanahaline (või afroameeriklane)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispaania (või Ladina-Ameerika) päritolu	21 (13,8)		15 (11,2)	
Hawaii või muu Vaikse ookeani saare põlisrahvas	1 (0,7)		0 (0,0)	
Europeidne	117 (77,0)		110 (82,1)	
Läbisid allogeense SCT ^a , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Keskmine BLINCYTO tsüklite arv patsientidel, kes läbisid allogeense SCT ^a , n (tsüklid)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Keskmine BLINCYTO tsüklite arv patsientidel, kes ei läbinud allogeenset SCT-d ^a , n (tsüklid)	21 (2,90)	89 (3,30)		

^a Allogeenne SCT = allogeenne tüvirakkude siirdamine.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) MRD-negatiivsete patsientide seas. Teisesed tulemusnäitajad olid retsidiivideta elulemus (*relapse-free survival*, RFS) MRD-negatiivsete patsientide ning OS ja RFS MRD-positiivsete patsientide seas.

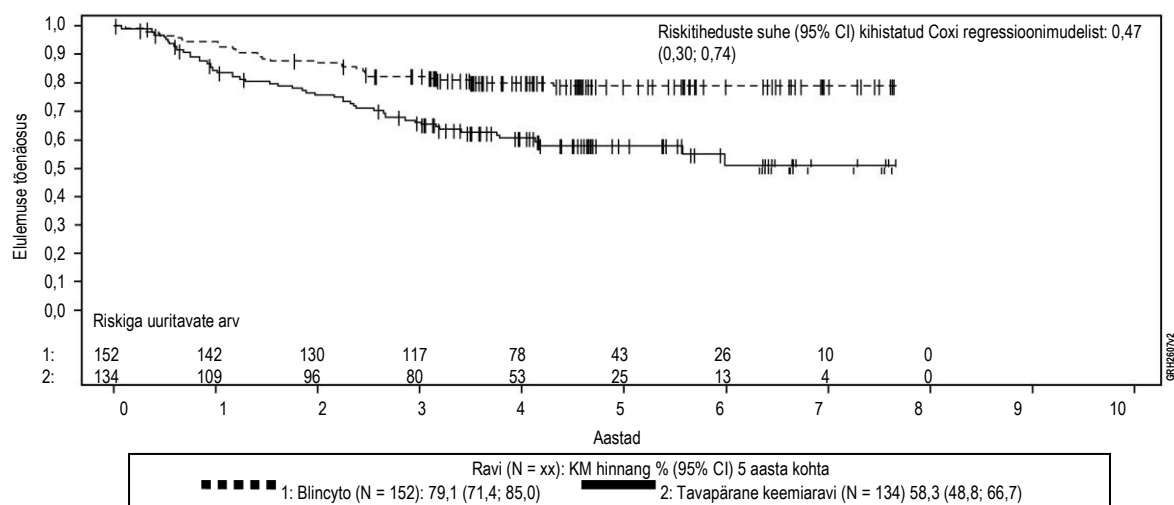
Uuring näitas paranemist nii OS-i kui ka RFS-i näitajates. MRD-negatiivsete, MRD-positiivsete ja kõigi patsientide (sõltumata nende MRD-st) OS-i ja RFS-i stratifitseeritud riskitiheduste suhted ja Kaplani-Meieri hinnangud on toodud tabelis 15. MRD-negatiivsete patsientide OS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud joonisel 3. Kõigi patsientide (sõltumata nende MRD-st) OS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud joonisel 4.

Joonis 3. Juhuslikustamisel (enne konsolideeriva ravi algust) MRD-negatiivsete patsientide üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (uuring E1910)



KM = Kaplani-Meieri, CI = usaldusvahemik (*confidence interval*), N = patsientide arv analüüsisvalimis, tsenseerimisele viitab vertikaaljoon.

Joonis 4. Kõigi patsientide, nii juhuslikustamisel (enne konsolideeriva ravi algust) MRD-positiivsete kui ka MRD-negatiivsete patsientide üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (uuring E1910)



KM = Kaplani-Meieri, CI = usaldusvahemik (*confidence interval*), N = patsientide arv analüüsisvalimis, tsenseerimisele viitab vertikaaljoon.

Tabel 15. MRD-negatiivsete ja MRD-positiivsete patsientide üldine elulemus ja retsidiivideta elulemus (uuring E1910)

	BLINCYTO rühm	Standardravi rühm
MRD-negatiivsed		
Patsientide arv	112	112
Järelkontrolli mediaanaeg (aastates) ^{a, b}	4,5	4,5

	BLINCYTO rühm	Standardravi rühm
Üldine elulemus		
Kaplani-Meieri hinnang (%) (95% CI) 5 aasta kohta	82,4 (73,7; 88,4)	62,5 (52,0; 71,3)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^c	0,44 (0,25; 0,76)	
p-väärtus	0,003	
Retsidiivideta elulemus		
Kaplani-Meieri hinnang (%) (95% CI) 5 aasta kohta	77,0 (67,8; 83,8)	60,5 (50,1; 69,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^d	0,53 (0,32; 0,88)	
MRD-positiivsed		
Patsientide arv	40	22
Järelkontrolli mediaanaeg (aastates) ^{e, b}	4,6	5,0
Üldine elulemus		
Kaplani-Meieri hinnang (%) (95% CI) 5 aasta kohta	70,1 (52,0; 82,5)	37,8 (17,8; 57,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^f	0,40 (0,14; 1,12)	
Retsidiivideta elulemus		
Kaplani-Meieri hinnang (%) (95% CI) 5 aasta kohta	71,8 (54,8; 83,3)	39,4 (19,3; 59,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^g	0,37 (0,13; 1,03)	
MRD-negatiivsed ja MRD-positiivsed koos		
Patsientide arv	152	134
Järelkontrolli mediaanaeg (aastates) ^{a, b, e}	4,5	4,5
Üldine elulemus		
Kaplani-Meieri hinnang (%) (95% CI) 5 aasta kohta	79,1 (71,4; 85,0)	58,3 (48,8; 66,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^f	0,47 (0,30; 0,74)	
Retsidiivideta elulemus		
Kaplani-Meieri hinnang (%) (95% CI) 5 aasta kohta	75,6 (67,8; 81,8)	57,2 (47,9; 65,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^g	0,53 (0,35; 0,81)	

Analüüsi koguvalimisse kuulusid kõik juhuslikustatud või ravirühma määratud patsiendid, kes olid pärast induktiooni ja intensiivistatud keemiaravi keskselt hinnatud kas MRD-negatiivseks või MRD-positiivseks. CI = usaldusvahemik. Retsidiivideta elulemuseks (RFS) loetakse aega alates juhuslikustamisest või uuringusse registreerimisest kuni retsidiivi tekke või surmani mis tahes põhjusel. Üldiseks elulemuseks (OS) loetakse aega alates juhuslikustamisest või uuringusse registreerimisest kuni surmani mis tahes põhjusel. MRD-positiivsus on määratletud kui MRD väärtus, mis on $\geq 1 \times 10^{-4}$ ja MRD-negatiivsus on määratletud kui MRD väärtus, mis on $< 1 \times 10^{-4}$.

^a Aastad arvutatakse, jagades päevade arvu juhuslikustamisest kuni sündmuse/tsenseerimise kuupäevani 365,25-ga.

^b Ajaga tsenseerimiseni mõõdetakse järelkontrolli aega, mis arvutatakse tsenseerimiste ja sündmuste olekuindikaatorite pööramise teel.

^c Riskitiheduste suhte hinnangud saadakse kihistatud Coxi regressioonimudelitest. Riskitiheduste suhe $< 1,0$ viitab väiksemale keskmisele suremuskordajale ja pikemale elulemusele BLINCYTO rühma patsientide seas võrreldes standardravi rühmaga.

^d Riskitiheduste suhte hinnangud saadakse kihistatud Coxi regressioonimudelitest. Riskitiheduste suhe $< 1,0$ viitab väiksemale keskmisele sündmuste esinemissagedusele ja pikemale retsidiivideta elulemusele BLINCYTO rühma patsientide seas võrreldes standardravi rühmaga.

^e Aastad arvutatakse, jagades päevade arvu juhuslikustamisest või uuringusse registreerumisest kuni sündmuse/tsenseerimise kuupäevani 365,25-ga.

^f Riskitiheduste suhte hinnangud saadakse kihistatud Coxi võrdeliste riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1,0 viitab väiksemale keskmisele suremuskordajale ja pikemale elulemusele BLINCYTO rühma patsientide seas võrreldes standardravi rühmaga.

^g Riskitiheduste suhte hinnangud saadakse kihistatud Coxi võrdeliste riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1,0 viitab väiksemale keskmisele sündmuste esinemissagedusele ja pikemale retsidiivideta elulemusele BLINCYTO rühma patsientide seas võrreldes standardravi rühmaga.

Lapsed

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust Philadelphia kromosoom-negatiivse retsidiiveerunud või refraktaarse B eellasrakulise ALL iga lastel on hinnatud kahes avatud uuringus: kontrollrühmata I/II faasi uuringus (MT103-205) ja kontrollrühmaga juhuslikustatud III faasi uuringus (20120215).

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust võrreldes tavapärase keemiaraviga (standardravi) hinnati juhuslikustatud avatud mitmekeskuselises kontrollrühmaga uuringus (20120215). Uuringusse sobivad patsiendid olid vanuses 28 päeva kuni 18 aastat, neil oli Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv ning < 25% blaste luuüdis. Haiguse suure taasretsidiiveerumise riskiga patsiendid määratleti IntReALL-i kriteeriumite järgi. Patsiendid, kellel oli kliiniliselt oluline ja ravi vajav kesknärvisüsteemi patoloogia (nt ebastabiilne epilepsia) või tõendeid kesknärvisüsteemi haaratusest ALL-iga, jäeti uuringust välja. Patsiendid registreeriti ja juhuslikustati pärast induktsioonravi ja 2 konsolideeriva keemiaravi plokki.

Patsiendid juhuslikustati suhtes 1 : 1 saama kas BLINCYTO't või kolmandat tavapärase konsolideeriva keemiaravi plokki (suure riskiga konsolideeriv ravi 3 (*high-risk consolidation 3*, HC3)). BLINCYTO ravirühma patsiendid said ühe tsükli BLINCYTO't pideva intravenoosse infusioonina annuses 15 µg/m²/ööpäevas 4 nädala vältel (maksimaalne ööpäevane annus ei tohtinud ületada 28 µg/ööpäevas). Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada. Juhuslikustamisel jagati patsiendid vanuse järgi (< 1 aasta, 1...9 aastat ja > 9 aasta), luuüdi seisundi järgi, mis määrati konsolideeriva keemiaravi teise ploki lõpus, ja MRD järgi, mis määrati induktsioonravi lõpus (blaste < 5% ja MRD tasemel < 10⁻³, blaste < 5% ja MRD tasemel ≥ 10⁻³ ning blaste ≥ 5% ja < 25%). Uuringurühmade demograafilised ja ravieelsed parameetrid olid hästi tasakaalustatud (vt tabel 16). Ühelegi osalejale ei olnud varem HSCT-d tehtud.

Tabel 16. Demograafilised ja ravieelsed parameetrid uuringus 20120215

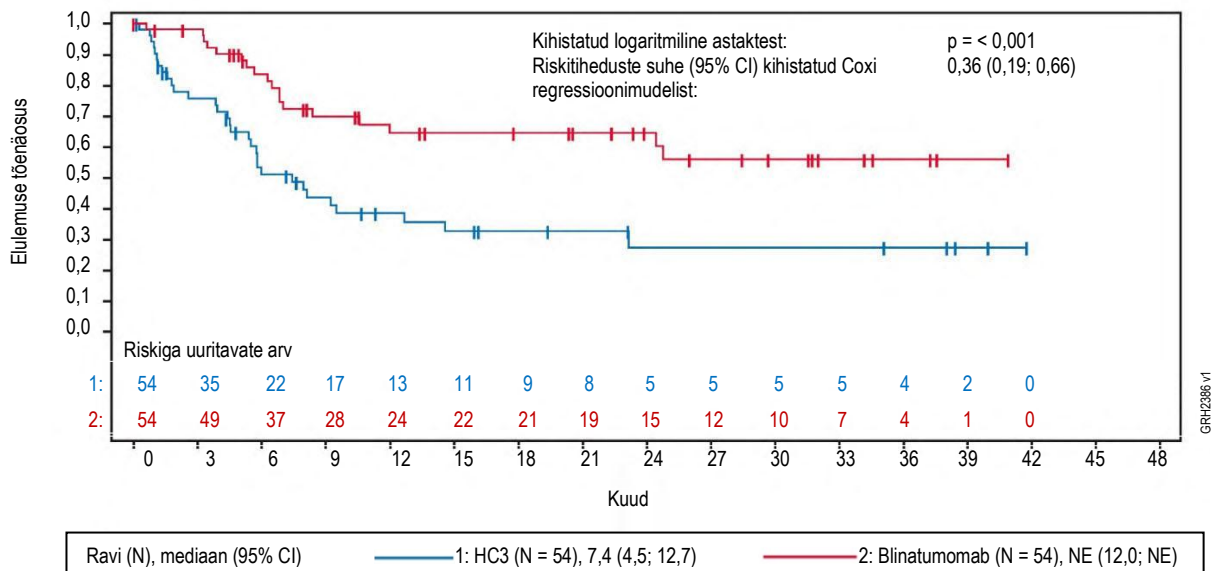
Parameeter	BLINCYTO (N = 54)	Tavapärane keemiaravi (N = 54)
Vanus, n (%)		
< 1 aasta	0 (0,0)	0 (0,0)
1...9 aastat	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10...18 aastat	15 (27,8)	16 (29,6)
Mehed, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rass, n (%)		
Ameerika või Alaska põlisrahvas	0 (0,0)	0 (0,0)
Aasialane	1 (1,9)	3 (5,6)
Mustanahaline (või afroameeriklane)	0 (0,0)	3 (5,6)
Hawaii või muu Vaikse ookeani saare põlisrahvas	0 (0,0)	0 (0,0)
Muu	3 (5,6)	5 (9,3)
Euroopiadne	50 (92,6)	43 (79,6)
Geneetiliste anomaaliade esinemus ja tüüp, n (%)		
Ei	34 (63,0)	29 (53,7)
Jah	20 (37,0)	25 (46,3)
Hüperdiploidsus	6 (11,1)	6 (11,1)
Hüpodiploidsus	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL-i ümberasetus	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)

Parameeter	BLINCYTO (N = 54)	Tavapärane keemiaravi (N = 54)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;q32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Muu	9 (16,7)	10 (18,5)
Ekstramedullaarne retsidiiv, n (%)		
Ei	44 (81,5)	40 (74,1)
Jah	10 (18,5)	14 (25,9)
Tsütomorfoloogia, n (%)		
Blaste < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blaste ≥ 5% ja < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blaste ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittehinnatav	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD (PCR-meetodil), n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Aeg esmadiagnoosist retsidiivini (kuudes), n (%)		
< 18 kuud	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 kuud ja ≤ 30 kuud	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 kuud	3 (5,6)	4 (7,4)

N = patsientide arv analüüsivalimis; n = patsientide arv, kelle kohta on andmed olemas; MRD = minimaalne residuaalne haigus (*minimal residual disease*); PCR = polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*).

Esmane tulemusnäitaja oli sündmusevaba elulemus (EFS). Uuring näitas BLINCYTO'ga ravitud patsientidel tavapärast konsolideeritud keemiaravi saanud patsientidega võrreldes statistiliselt olulist EFS-i paranemist. Ravitoimed alamrühmades (nt vanus, kasvajakoomus/MRD, aeg esmadiagnoosist kuni retsidiivini) vastasid üldiselt üldpopulatsioonis saadud tulemustele. Uuringu 20120215 esmase analüüsi efektiivsustulemusi vt joonis 5 ja tabel 17.

Joonis 5. Sündmusevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver



CI = usaldusvahemik, HC3 = suure riskiga konsolideeriv ravi 3, N = patsientide arv analüüsikomplektis, NE = mittehinnatav.

Tabel 17. Efektiivsustulemused B-ellaskrakulise ALL-i suure taasretsidiiveerumise riskiga esimese retsidiiviga lastel (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	Tavapärane keemiaravi (N = 54)
Sündmusevaba elulemus ^a		
Sündmused (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediaan, kuudes [95% CI]	NE ^b [12,0; NE ^b]	7,4 [4,5; 12,7]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,36 [0,19; 0,66]	
P-väärtus ^d	< 0,001	
Üldine elulemus		
Surmade arv (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Hinnanguline väärtus 36 kuu kohta (%) [95% CI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^{c, d}	0,43 [0,18; 1,01]	
P-väärtus ^{e, f}	0,047	
MRD ravivastus ^g		
MRD ravivastuste arv, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
P-väärtus ^{f, i}	< 0,001	

Märkus. Efektiivsuse tulemused esmasest analüüsist (andmete kogumise tähtaeg 17. juuli 2019).

^a EFS-i aeg arvutati alates juhuslikustamisest kuni retsidiivini või kuni kasvajakoomuse suurenemiseni $\geq 5\%$, nii et blaste oli $< 25\%$, pärast täieliku remissiooni (CR) saavutamist, kuni CR-i mittesaavutamiseni ravi lõpus või kuni teise maliigisuse või surmani ükskõik mis põhjusel, olenevalt sellest, mis saabus esimesena.

^b NE = mittehinnatav

^c Põhineb kihistatud Coxi mudelil.

^d OS-i uuendatud riskitiheduste suhe (andmete kogumise tähtaeg 14. september 2020) oli 0,33 (95% CI: 0,15 kuni 0,72).

^e P-väärtus leiti kihistatud logaritmilise astaktestiga.

^f Tulemusnäitajat ei ole formaalselt testitud. P-väärtust ei kohandatud mitmese testimise jaoks.

^g MRD (minimaalne residuaalne haigus) ravivastus oli määratletud kui polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil mõõdetud MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: patsientide arv, kes saavutasid MRD ravivastuse pärast ravieelset $\geq 10^{-4}$ või $< 10^{-4}$ MRD-d; n2: hinnatud patsientide arv.

ⁱ P-väärtus saadi Cochran-Manteli-Haenszeli testiga.

EFS-i üldine järelkontrolli mediaanaeg oli 51,9 kuud (95% CI: 47,2; 62,1). Patsientidel, kes said tavapärasest konsolideeritud keemiaravi (HC3), oli Kaplani-Meieri meetodil saadud 5 aasta EFS-i hinnang 27,6% (95% CI: 16,2; 40,3), võrreldes 57,8%-ga (95% CI: 42,5; 70,4) patsientidel, kes said BLINCYTO't, ning riskimäärade suhe (95% CI) oli 0,35 (0,20; 0,61).

OS-i järelkontrolli mediaanaeg oli üldpopulatsioonil 55,2 kuud ning see oli ravirühmadel sarnane. Kaplani-Meieri meetodil saadud 5 aasta OS-i hinnang oli 41,4% (95% CI: 26,3...55,9) keemiaravi (HC3) ravirühmal ja 78,4% (95% CI: 64,2...87,4) BLINCYTO ravirühmal ning riskimäärade suhe (95% CI) oli 0,33 (0,16; 0,66). Mediaanaeg siirdamiseni oli 1,7 kuud (vahemik: 1...4 kuud) HC3 ravirühmal ja 1,9 kuud (vahemik: 1...3 kuud) BLINCYTO ravirühmal.

Allogeenselt vereloome tüvirakkude siirdamisest pärast uuringu algust teatati arvuliselt sagedamini BLINCYTO ravirühmas kui HC3 ravirühmas: 82,5%-l uuritavatest (47-l 57-st) HC3 ravirühmas ja 94,4%-l uuritavatest (51-l 54-st) BLINCYTO ravirühmas. HC3 ravirühmas tehti 39 uuritavale 57-st (68,4%) siirdamine täieliku remissiooni faasis, samas kui BLINCYTO ravirühmas tehti siirdamine täieliku remissiooni faasis 51 uuritavale 54-st (94,4%).

100. siidamisjärgseks päevaks oli suremuse määr 3,9% (95% CI: 1,0...14,8) BLINCYTO ravirühmas ja 5,1% (95% CI: 1,3...19,0) keemiaravi (HC3) rühmas. Kaplani-Meieri meetodil saadud mediaanaeg surmani oli HC3 rühmas 1558,0 päeva (95% CI: 431,0 päeva kuni mittehinnatav) ja blinatumomabi rühmas selleni ei jõutud (95% CI: mittehinnatav, mittehinnatav).

BLINCYTO ohutust ja efektiivsust hinnati ka 93 retsiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga lapse (teine või hilisem luuüdi retsidiiv, mis tahes luuüdi retsidiiv pärast allogeenset HSCT-d või refraktaarne muude ravide suhtes ja samuti > 25% blastidega luuüdis) avatud, mitme keskusega, kontrollgrupita uuringus (MT103-205). See oli kaheosaline uuring: annuse leidmise osa õige annustamisrežiimi määramiseks, millele järgnes seda režiimi kasutav ravimi efektiivsuse kontrollgrupita uuringu osa.

BLINCYTO't manustati intravenoosse püsiinfusioonina. Uuringu annuse leidmise osas hinnati annuseid kuni 30 µg/m²/ööpäevas. Farmakokineetika (PK) ekspansioonis ja efektiivsuses määrati soovitatud 1. tsükli annuseks 5 µg/m²/ööpäevas 1. kuni 7. päev ja 15 µg/m²/ööpäevas 8. kuni 28. päev ning järgmiste tsüklite annuseks oli 15 µg/m²/ööpäevas 1. kuni 28. päev. Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada. Patsiendid, kes reageerisid BLINCYTO'le, kuid kellel hiljem tekkis retsidiiv, said võimaluse BLINCYTO kordusravi saada.

Ravitud patsiendirühma (annuse leidmise, PK ekspansiooni ja efektiivsuse osad) kuulus 70 patsienti, kes said vähemalt ühe soovitatud annuse BLINCYTO infusiooni. Ravitsüklite keskmine arv oli 1,5. Ravitud patsientide mediaanne vanus oli 8 aastat (vahemik: 7 kuud kuni 17 aastat), kellest 40 patsienti 70-st (57,1%) olid enne BLINCYTO saamist läbinud vereloome tüvirakkude allogeense siirdamise (HSCT) ja 70-st 39 patsienti (55,7%) haigus oli refraktaarne. Enamikel patsientidel oli ravi alguses suur kasvujamass (≥ 50% leukeemilised blastid luuüdis) mediaaniga 75,5% luuüdi blaste.

Kakskümmend patsienti 70-st (28,6%) saavutas CR/CRh* esimese kahe ravitsükliga ja 17 patsienti 20-st (85%) saavutas selle 1. ravitsükli jooksul. Neli patsienti saavutas M1 luuüdi, kuid ei vastanud CR või CRh* perifeerse verepildi näitajate taastumise kriteeriumitele. Üksteist patsienti 20-st (55%), kes saavutasid CR/CRh*, said allogeense HSCT. Kuni kaheaastaste patsientide CR/CRh* oli 40,0% (4/10), 2- kuni 6-aastastel patsientidel oli see 30,0% (6/20) ja 7- kuni 17-aastastel patsientidel 25,0% (10/40). Kolm kuni 1-aastast eelneva ravi suhtes refraktaarset ja eelneva alloHSCT-ta patsienti said ühe tsükli jooksul BLINCYTO annuse 5...15 µg/m²/ööpäevas. Ükski neist 3-st kuni 1-aastasest patsiendist ei saavutanud CR/CRh*, ühel patsiendil oli progresseeruv haigus (üldine elulemus 2,3 kuud) ja 2 ei reageerinud (üldine elulemus vastavalt 1,1 kuud ja 8,7 kuud). Kõrvaltoimete tüüp imikutel sarnanes sellele, mida täheldati kõigil lasterühmadel. Efektiivsuse tulemusi vaata tabel 18.

Tabel 18. Efektiivsustulemused retsiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga patsientidel vanuses < 18 aastat (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95% CI]	20 (28,6%) [18,4%...40,6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15,7%) [8,1%...26,4%]
CRh [*] , n (%) [95% CI]	9 (12,9%) [6,1%...23,0%]
CR/CRh ^{*c} täielik MRD ravivastus, n1/n2 ^d (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5...76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4...83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2...86,3]
CR/CRh [*] [95% CI] haigusvaba ^e elulemuse (RFS) ^e mediaan	6,8 kuud [2,2...12,0 kuud]
Mediaanne üldine elulemus [95% CI]	7,5 kuud [4,0...11,8 kuud]
Suremus 100. päeval pärast hematopoeetilise tüviraku allogeenset siirdamist ^f	
n/N (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5%...72,7%]

^a CR oli määratletud M1 luuüdinä ($\leq 5\%$ blaste luuüdis), ringlevate blastide või ekstramedullaarse haiguse puudumine, vererakkude arvu täielik taastumine vereringes (trombotsüüdid $> 100\,000$ mikrolitris ja neutrofiilide absoluutarv [ANC] > 1000 mikrolitris) ning haiguse taastekketa 28 päeva jooksul.

^b CRh^{*} oli määratletud M1 luuüdinä ($\leq 5\%$ blaste luuüdis), ringlevate blastide või ekstramedullaarse haiguse puudumine, vererakkude arvu osaline taastumine vereringes (trombotsüüdid $> 50\,000$ mikrolitris ja ANC > 500 mikrolitris) ning haiguse taastekketa 28 päeva jooksul.

^c Täielik MRD ravivastus. PCR ega voolutsütomeetria ei tuvastanud leukeemiliste rakkude märke.

^d n1: MRD ravivastuse ja vastava remissioonioleku saavutanud patsientide arv; n2: vastava remissioonioleku saavutanud patsientide arv. Üks puuduvate MRD-andmetega CR/CRh* reageerija loeti MRD-le mittereageerinuks.

^e Taasteke oli määratletud kui hematoloogiline taasteke (täieliku remissiooni järgselt enam kui 25% blaste luuüdis) või ekstramedullaarne taasteke.

^f Kaasati ainult CR/CRh* remissiooni HSCT-patsiendid (enne HSCT-d ei olnud kasutatud leukeemiavastaseid aineid).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Blinatumomabi farmakokineetika täiskasvanud patsientidel näib lineaarne annusvahemikus 5 kuni 90 µg/m²/ööpäevas (ligikaudu samaväärne 9...162 µg/ööpäevas). Pideva intravenoosse infusiooniga saavutati tasakaalukontsentratsioon (C_{ss}) ühe päevaga ning see püsis kogu aeg stabiilsena. C_{ss} keskmiste väärtuste suurenemine oli uuritud vahemikus ligikaudu annusega proportsionaalne. Kliinilistes annustes 9 µg/ööpäevas ja 28 µg/ööpäevas retsidiveerunud või refraktaarse ALL-i raviks oli keskmine (SD) C_{ss} vastavalt 228 (356) pg/ml ja 616 (537) pg/ml. MRD-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsientide ning retsidiveerunud või refraktaarse ALL-iga patsientide puhul olid blinatumomabi farmakokineetilised näitajad sarnased. B-eellasrakulise ALL-iga, sealhulgas esmadiagnoositud ALL-i ja esimese retsidiiviga ALL-iga täiskasvanutel ning retsidiveerunud või refraktaarse ALL-iga täiskasvanutel oli blinatumomabi farmakokineetika konsolideeriva ravi faasis sarnane.

Jaotumine

Blinatumomabi pideva intravenoosse infusiooni tulemusel oli hinnanguliselt keskmine (SD) lõppfaasi jaotusruumala (V_z) 5,27 (4,37) l.

Biotransformatsioon

Blinatumomabi metabolismite kohta andmed puuduvad. Sarnaselt teiste valkravimitega, laguneb blinatumomab eeldatavasti väikesteks peptiideks ja aminohapeteks kataboolsete radade kaudu.

Eritumine

Blinatumomabi manustamisel pideva intravenoosse infusioonina patsientidele kliinilistes uuringutes oli hinnanguline keskmine (SD) süsteemne kliirens 3,10 (2,94) l/tunnis. Keskmine (SD) poolväärtusaeg oli 2,20 (1,34) tundi. Uuritud kliinilistest annustest eritus uriiniga tühine kogus blinatumomabi.

Patsientide erirühmad

Ei täheldatud, et vanus, sugu, rass, etniline kuuluvus, Philadelphia kromosoomi staatus või kerge (üldbilirubiin ≤ normivahemiku ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja ASAT > ULN või üldbilirubiin > 1...1,5 × ULN ja ASAT mistahes väärtus) või mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin > 1,5...3 × ULN ja ASAT mistahes väärtus) oleksid põhjustanud blinatumomabi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Keha pindala (0,4...2,9 m²) mõjutab blinatumomabi farmakokineetikat, mis toetab alla 45 kg kaaluvate patsientide puhul keha pindala põhise annustamist.

Neerukahjustus

Blinatumomabi farmakokineetikat ei ole raske neerukahjustusega patsientidel uuritud.

Farmakokineetilised analüüsid näitasid ligikaudu 2-kordset erinevust keskmise kliirensi väärtustes neerude mõõduka talitlushäirega ja normaalse neerutalitlusega patsientide vahel. Kuna patsientide vahel täheldati siiski suuri erinevusi (CV% kuni 98,4%) ja kliirens oli neerukahjustusega patsientidel peamiselt samas vahemikus normaalse neerutalitlusega patsientidega, siis neerutalitluse mõju ravitulemustele ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline. Raske neerukahjustuse mõju blinatumomabi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Blinatumomabi farmakokineetikat ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Maksakahjustuse mõju blinatumomabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, võrreldes kerge ja mõõduka maksafunktsiooni häirega patsiente normaalse maksafunktsiooniga patsientidega, kasutades Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähiinstituudi organite talitlushäirete töörühma määratletud kriteeriume. Kerge ja mõõduka maksafunktsiooni häirega ning normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel ei täheldatud blinatumomabi kliirensis kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske maksakahjustuse mõju blinatumomabi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Lapsed

Blinatumomabi farmakokineetika lastel näib lineaarne annusvahemikus 5 kuni 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /ööpäevas. Retsidiveerunud või refraktaarse B-cellsarakulise ALL-i raviks soovitatavate annuste 5 ja 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ööpäevas korral olid keskmised (SD) tasakaalukontsentratsiooni väärtused seerumis (C_{ss}) vastavalt 162 (179) ja 533 (392) pg/ml . Eeldatav keskmine (SD) jaotusruumala (V_z), kliirens (CL) ja terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2,z}$) olid vastavalt 4,14 (3,32) l/m^2 , 1,65 (1,62) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ ja 2,14 (1,44) tundi.

B-cellsarakulise ALL-iga, sealhulgas esimese retsidiiviga B-cellsarakulise ALL-iga lastel ning retsidiveerunud või refraktaarse ALL-iga lastel oli blinatumomabi farmakokineetika konsolideeriva ravi faasis sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Blinatumomabi korduvtoksilisuse uuringud ja hiire surrogaatmolekuliga tehtud toksilisuse uuringud tõendasid oodatud farmakoloogilist toimet (sh tsütokiinide vabanemine, leukotsüütide arvu vähenemine, B-rakkude arvu kahanemine, T-rakkude arvu vähenemine, lümfoïdkudedes rakulisuse vähenemine). Need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Blinatumomabi reproduktsioonitoksilisust ei ole uuritud. Embrüonaalse ja lootetoksilisuse loomkatses hiirtega läbis surrogaat platsentat piiratud ulatuses (kontsentratsioonide suhe loote ja emaslooma seerumites $< 1\%$) ega põhjutanud embrüo- ja lootetoksilisust ega teratogeenset toimet. Tiinetel hiirtel täheldati ootuspärast B- ja T-rakkude vähesust, kuid hematoloogilisi toimeid järglastel ei hinnatud. Ravi mõju fertiilsusele ei ole uuritud. Hiire surrogaatmolekuliga tehtud toksilisusuuringus ei leitud toimet isas- ega emasloomade suguelunditele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sidrunhappemonohüdraat (E330)
Trehaloosdihüdraat
Lüsiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahus (stabilisaator)

Sidrunhappemonohüdraat (E330)
Lüsiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 27 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust kohe lahjendada. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust kohe ei lahjendata, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahjendatud lahus (ettevalmistatud infusioonikott)

Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 10 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 96 tunni jooksul temperatuuril kuni 27 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ettevalmistatud infusioonikotid kohe ära kasutada. Kui neid ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaalid originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks BLINCYTO pakend sisaldab 1 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga ja 1 viaali lahusega (stabilisaator):

- 38,5 mikrogrammi blinatumomabi pulbrit viaalis (I tüüpi klaas), millel on kork (elastomeerkumm), kate (alumiinium) ja eemaldatav kaas,
- 10 ml lahust viaalis (I tüüpi klaas), millel on kork (elastomeerkumm), kate (alumiinium) ja eemaldatav kaas.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Aseptiline ettevalmistus

Infusiooni ettevalmistamisel peab olema tagatud aseptiline käsitlemine. BLINCYTO ettevalmistamine peab:

- toimuma aseptilistes tingimustes kogenud personali poolt hea tava reeglite kohaselt, eelkõige vastavalt parenteraalsete toodete aseptilise ettevalmistuse nõuetele;
- toimuma tõmbekapis või bioloogilise ohutuse kapis, rakendades intravenoossete ainete ohutu käitlemise standardnõudeid.

On väga tähtis rangelt järgida käesolevas peatükis kirjeldatud ravimi ettevalmistamise ja manustamise juhiseid, et minimeerida ravivigu (k.a üleannustamist ja alaannustamist).

Muud juhised

- BLINCYTO'le sobivad polüolefiinist, PVC non-di-etüülheksüülftaaladist (non-DEHP), või etüülvinüülatsetaadist (EVA) infusioonipakendid / pumbakassetid.
- Kõik kasutamata jäänud ravimpreparaadid või jäätmematerjalid tuleb pärast infusiooni hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Infusioonilahuse valmistamine

Vajate ka neid tarvikuid, kuid neid **ei** ole pakendis:

- Ühekordseks kasutamiseks mõeldud steriilsed süstlad
- Nõel mõõduga 21...23G (soovitav)
- Süstevesi
- Infusioonikott 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega;
 - Aseptiliste ülekannete arvu vähendamiseks kasutage 250 ml eeltäidetud infusioonikotti. **BLINCYTO annuse arvutused põhinevad 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse tavalisel ületäitemahul 265...275 ml.**
 - Kasutage ainult polüolefiinist, dietüülheksüülftaaladivabast (DEHP-vabast) PVC-st, või etüülvinüülatsetaadist (EVA) infusioonipakendeid/pumbakassette.
- Polüolefiinist, DEHP-vabast PVC-st või EVA-st infusioonivoolik, milles on steriilne, mittepürogeenselt ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2 µm filter.
 - Veenduge infusioonivooliku sobivuses infusioonipumbale.

Muutke BLINCYTO manustamiskõlblikuks süsteveega. Ärge kasutage BLINCYTO viaalide manustamiskõlblikuks muutmiseks lahust (stabilisaatorit).

Kasutage intravenoosse vooliku eeltäitmiseks ainult kotis olevat lahust, mis sisaldab LÕPLIKKU ettevalmistatud BLINCYTO infusioonilahust. Ärge eeltäitke infusioonivoolikut 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

BLINCYTO manustamiskõlblikuks muutmine

1. Määrake, mitut BLINCYTO viaali läheb selleks annuseks ja selle kestusega infusiooniks vaja.
2. BLINCYTO manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage süstlaga igasse kontsentradi pulbriga viaali 3 ml süstevett. Suunake vesi BLINCYTO viaali seinale, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
 - **Ärge kasutage BLINCYTO kontsentradi pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks lahust (stabilisaatorit).**
 - Süstevee lisamisel kontsentradi pulbrile saadakse kogumahuks 3,08 ml, milles BLINCYTO lõplik kontsentratsioon on 12,5 µg/ml.
3. Segage sisu ettevaatlikult, et vältida liigse vahu teket.
 - **Ärge raputage.**

4. Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt osakeste sisalduse ja värvimuutuse suhtes lahuse valmistamise ajal ja enne infusioonikoti ettevalmistamist. Saadud lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas.
 - **Ärge kasutage lahust, mis on hägune või milles on sade.**

BLINCYTO infusioonikoti ettevalmistamine

Tehke kindlaks iga BLINCYTO infusioonikoti ettenähtud annus ja infusiooni kestus. Vigade minimeerimiseks **kasutage BLINCYTO infusioonikoti ettevalmistamiseks kindlaid mahte, mis on loetletud tabelites 19 ja 20.**

- Tabel 19 vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide korral
 - Tabel 20 alla 45 kg kaaluvate patsientide korral
1. Kasutage eeltäidetud infusioonikotti 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, mis tavaliselt sisaldab kogumahuna 265...275 ml.
 2. Infusioonikoti pinna katmiseks sisestage kotti süstlaga aseptiliselt 5,5 ml (stabilisaatori) lahust. Segage koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu teket. Hävitage ülejäänud lahus (stabilisaator).
 3. Sisestage infusioonikotti süstlaga aseptiliselt vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahust, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja lahust (stabilisaatorit). Segage koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu teket.
 - Vt tabelist 19 manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO mahtu patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 45 kg.
 - Vt tabelist 20 manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO mahtu patsientidele, kes kaaluvad alla 45 kg (BSA-l põhinev annus).
 - Hävitage viaal, mis sisaldab kasutamata manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahust.
 4. Eemaldage infusioonikotist õhk. See on eriti oluline ambulatoorse infusioonipumba kasutamise korral.
 5. Kinnitage aseptilistes tingimustes steriilse, 0,2 µm filtriga infusioonivoolik infusioonikoti külge. Veenduge intravenoosse vooliku sobivuses infusioonipumbaga.
 6. **Eeltäitke intravenoosne infusioonivoolik ainult lahusega kotist, mis sisaldab LÕPLIKKU ettevalmistatud BLINCYTO infusioonilahust.**
 7. Hoidke külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, kui kohe ei kasuta.

Tabel 19. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse, lahuse (stabilisaatori) ja manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahuse kogused, mis tuleb lisada infusioonikotti manustamiseks patsientidele, kelle kehakaal on vähemalt 45 kg.

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)			250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)			5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusioonikiirus	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
			Maht	Viaalid
24 tundi	9 µg/ööpäevas	10 ml/h	0,83 ml	1
	28 µg/ööpäevas	10 ml/h	2,6 ml	1
48 tundi	9 µg/ööpäevas	5 ml/h	1,7 ml	1
	28 µg/ööpäevas	5 ml/h	5,2 ml	2
72 tundi	9 µg/ööpäevas	3,3 ml/h	2,5 ml	1
	28 µg/ööpäevas	3,3 ml/h	8 ml	3

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)			250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)			5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni kiirus	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
			Maht	Viaalid
96 tundi	9 µg/ööpäevas	2,5 ml/h	3,3 ml	2
	28 µg/ööpäevas	2,5 ml/h	10,7 ml	4

Tabel 20. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse, lahuse (stabilisaatori) ja manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahuse kogused, mis tuleb lisada infusioonikotti manustamiseks alla 45 kg kaaluvatele patsientidele

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
24 tundi	5 µg/m ² / ööpäevas	10 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
24 tundi	15 µg/m ² / ööpäevas	10 ml/h	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
48 tundi	5 µg/m ² / ööpäevas	5 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
48 tundi	15 µg/m ² / ööpäevas	5 ml/h	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
72 tundi	5 µg/m ² / ööpäevas	3,3 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
72 tundi	15 µg/m ² / ööpäevas	3,3 ml/h	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
96 tundi	5 µg/m ² / ööpäevas	2,5 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
96 tundi	15 µg/m ² / ööpäevas	2,5 ml/h	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 = kehapindala

* BLINCYTO manustamise ohutust väiksema kui 0,4 m² BSA puhul ei ole kindlaks tehtud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1047/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. november 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. märts 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpset teavet selle ravimi kohta leiate Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (raviohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne BLINCYTO turustamise algust peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja formaadi, k.a teabedastusvahendid (meedia), jaotusmeetodid ning programmi muud aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on teavitada BLINCYTO'ga seotud olulistest riskidest, täpsemalt immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomist (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Müügiloa hoidja peab pärast arutelu ja kokkuleppe sõlmimist riikliku pädeva asutusega tagama, et igas liikmesriigis, kus BLINCYTO't turustatakse,

- saavad kõik meditsiiniõed, kes hakkavad eeldatavalt BLINCYTO'ga ravitavate patsientidega tegelema, allkirjeldatud koolitusbrošüüri meditsiiniõele;
- kõik patsiendid ja hooldajad saavad:
- patsiendi ja hooldaja koolitusmaterjali;
- patsiendikaardi.

Kohustuslikud põhielemendid

Koolitusmaterjal meditsiiniõele peab olenevalt riikliku pädeva asutusega toimunud arutelu tulemusest ja sõlmitud kokkuleppest olema brošüüri või interaktiivse veebipõhise lahenduse vormis ning sisaldama järgmisi põhielemente:

- ICANS-i raskusastme määramiseks kasutatava ICE hindamissüsteemi kirjeldus ja vastavad tegevused ICANS-i sümptomite ilmnemisel;
- ICANS-i raskusastme määramiseks lastel kasutatava CAPD hindamissüsteemi kirjeldus ja vastavad tegevused ICANS-i sümptomite ilmnemisel;
- teave patsientide teavitamise olulisuse kohta, et neuroloogiliste sümptomite ilmnemisel ei tohi juhtida autot ja tuleb võtta ühendust raviarsti/-õega.

Koolitusmaterjal patsiendile (ja hooldajale) peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- BLINCYTO manustamisprotseduuri kirjeldus;
- ICANS-i peamiste tunnuste ja sümptomite kirjeldus ning raviarsti või meditsiiniõe teavitamise olulisus otsekohe pärast sümptomite teket;
- Soovitus patsientidele mitte juhtida autot ravi ajal BLINCYTO'ga.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti ükskõik mis ajal, k.a erakorraliselt, et patsient saab ravi BLINCYTO'ga;
- CRS-i ja ICANS-i peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus;
- kirjeldus selle kohta, millal pöörduda tervishoiutöötaja poole erakorralise arstiabi saamiseks või kutsuda kiirabi, kui ilmnevad CRS-i või ICANS-i nähud ja sümptomid;
- ravimi välja kirjutanud arsti kontaktandmed;

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: uuring 20180130: jälgimisuuring BLINCYTO pikaajalise ohutuse, sealhulgas arenguga seotud aspektide, hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise ja teisese pahaloome kasvaja tekkimise aspektide edasiseks iseloomustamiseks B-rakkude ALL-iga lastel, keda on pärast siirdamist ravitud blinatumomabi või keemiaraviga*.	2038. aasta 4. kvartal

* Uuringuplaan tuleb koostada ja esitada ravimiohutuse riskihindamise komiteele läbivaatamiseks 3 kuu jooksul pärast Euroopa Komisjoni otsust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BLINCYTO 38,5 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus
blinatumomabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 38,5 mikrogrammi blinatumomabi.
Pärast süsteveega lahustamist on igas viaalis blinatumomabi 12,5 mikrogrammi/ml.

3. ABIAINED

Pulber: sidrunhappemonohüdraat (E330), trehaloosdihüdraat, lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E433) ja naatriumhüdroksiid.
Lahus (stabilisaator): sidrunhappemonohüdraat (E330), lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E433), naatriumhüdroksiid ja süstevesi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus.
1 pulbriviaal.
1 lahuseviaal (stabilisaator). Ainult lisamiseks naatriumkloriidi infusioonikotti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1047/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SISEPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BLINCYTO 38,5 µg infusioonilahuse kontsentradi pulber
blinatumomabum
i.v. pärast lahustamist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
LAHUSE (STABILISAATORI) VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahus (stabilisaator).
BLINCYTO

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml

6. MUU

Ainult lisamiseks naatriumkloriidi infusioonikotti.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

BLINCYTO 38,5 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus blinatumomab (*blinatumomabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile ka järgmised koolitusmaterjalid:
 - patsientidele ja hooldajatele mõeldud teabelehe, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peate teadlik olema enne teile BLINCYTO manustamist ja BLINCYTO'ga ravi ajal;
 - patsiendikaardi, mis sisaldab teie ravimeeskonna kontaktandmeid ja teavet, millal peaksite helistama oma arstile või meditsiiniõele. Kandke seda patsiendikaarti kogu aeg kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BLINCYTO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BLINCYTO kasutamist
3. Kuidas BLINCYTO't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BLINCYTO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BLINCYTO ja milleks seda kasutatakse

BLINCYTO toimeaine on blinatumomab. See kuulub kasvajakasvaste ravimite rühma, mille toime sihtmärgiks on kasvajakarakud.

BLINCYTO't kasutatakse ägeda lümfoblastleukeemia raviks täiskasvanutel, lastel ja noorukitel. Äge lümfoblastleukeemia on vere pahaloomuline kasvaja, mille puhul teatud liiki valged verelibled, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks, vahavad kontrollimatult. Selle ravimi toime suudab teie immuunsüsteem rünnata ja hävitada neid ebanormaalseid, kasvajakasvaste valgeid vereliblesid.

BLINCYTO't kasutatakse ägeda lümfoblastleukeemia taaspuhkemise korral või juhul, kui see haigus pole allunud varasemale ravile (nimetatakse retsidiveerunud/refraktaarseks ägedaks lümfoblastleukeemiaks).

Samuti kasutatakse ravimit selliste ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientide puhul, kelle organismis on pärast eelmist ravi säilinud veel vähesel arvul vähirakke (nimetatakse minimaalseks residuaalseks haiguseks).

BLINCYTO't kasutatakse ka konsolideeriva ravina. Ägeda lümfoblastleukeemia konsolideeriv ravi on ravifaas, mis järgneb esimesele ravifaasile. Selle eesmärk on kõrvaldada kõik leukeemiarakud, mis võivad pärast esimest ravifaasi veel alles olla.

2. Mida on vaja teada enne BLINCYTO kasutamist

BLINCYTO'i tohi kasutada

- kui olete blinatumomabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te toidate last rinnapiimaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BLINCYTO kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui ükskõik mis järgnevast loetelust kehtib teie kohta. BLINCYTO ei pruugi teile sobida.

- Kui teil on kunagi olnud neuroloogilisi probleeme nagu värisemine (ehk treemor), vääraistingud, krambihood, mäluaotus, segasusseisund, desorientatsioon, tasakaalukaotus või kõnehäired. Kui teil on ka praegu aktiivseid neuroloogilisi probleeme või sümptomeid, peate sellest oma arstile rääkima. Kui leukeemia on levinud teie ajju ja/või seljaajju, võib arst pidada vajalikuks seda ravida, enne kui võite alustada ravi BLINCYTO'ga. Teie arst hindab teie närvisüsteemi seisundit ja teeb uuringud, enne kui otsustab teile BLINCYTO't määrata. Teie ravimisel BLINCYTO'ga võib arst pidada vajalikuks rakendada erilisi ettevaatusabinõusid.
- Kui teil on aktiivne infektsioon.
- Kui teil on kunagi olnud infusioonireaktsioon pärast BLINCYTO manustamist. Sümptomiteks võivad olla hingeldus, õhetus, näoturse, hingamisraskused, madal või kõrge vererõhk.
- Kui te arvate, et teid peab lähitulevikus vaktsineerima, k.a seoses reisimisega teistesse riikidesse. Mõnda vaktsiini ei tohi manustada kahe nädala jooksul enne ravi, ravi ajal või kuude jooksul pärast ravi BLINCYTO'ga. Teie arst kontrollib, kas teid peab vaktsineerima.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele otsekohe, kui teil tekivad ravi ajal BLINCYTO'ga mis tahes uued, sealhulgas järgmised sümptomid, sest need võivad vajada ravi ning on võimalik, et teie raviannust peab kohandama:

- mõju närvisüsteemile; sümptomid on segasustunne, erksuse vähenemine või raskused rääkimisel ja/või kirjutamisel; mõned neist võivad olla märgid tõsisest immuunreaktsioonist, mida nimetatakse immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS);
- kui teil hakkab külm või tekivad külmavärinad või tunnete kuumust; te peate mõõtma oma kehatemperatuuri, sest teil võib olla palavik – need võivad olla infektsioonisümptomid;
- kui teil tekib reaktsioon ükskõik mis ajal infusiooni vältel, mis võib olla pearinglus, minestustunne, oksendamine, näo turse, hingamisraskused, vilistav hingamine või lööve;
- kui teil on tugev ja püsiv kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma, sest need võivad olla raske ja potentsiaalselt eluohtliku seisundi, pankreatiidi (kõhunäärme põletiku), sümptomid.

Teie arst või meditsiiniõde jälgivad teid nende reaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes.

Downi sündroomiga patsientidel võib ravi korral BLINCYTO'ga olla kõrgem krambihogude risk ja neile võib enne BLINCYTO'ga ravi alustamist anda krambihogude vastaseid ravimeid.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele otsekohe, kui te rasestute ravi ajal BLINCYTO'ga. Teie arst arutab teiega lapse vaktsineerimisega seotud ettevaatusabinõusid.

Enne igat BLINCYTO infusioonitsükli manustatakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada potentsiaalselt eluohtlike tüsistusi, mis on tuntud kui kasvaja lahustussündroom, mille põhjuseks on surevate vähirakkude tõttu veres toimuvad keemilised muutused. Teile võidakse anda ka palavikku langetavaid ravimeid.

Ravi ajal, eriti paaril esimesel päeval pärast ravi algust, võib teil tekkida valgete vereliblede arvu tugev langus (neutropeenia), valgete vereliblede arvu tugev langus koos palavikuga (febriilne neutropeenia), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine või kusihaepesisalduse tõus. Teie arst määrab regulaarselt vereproove, et jälgida teie vererakkude arvu ravi ajal BLINCYTO'ga.

Lapsed ja noorukid

BLINCYTO kasutamise kogemus lastel vanuses alla 1 aasta on piiratud.

Muud ravimid ja BLINCYTO

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Raseduse vältimine

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 48 tunni jooksul pärast viimast ravitsükli. Arutage oma arsti või meditsiiniõega sobivaid meetodeid raseduse vältimiseks.

Rasedus

BLINCYTO mõju rasedatele ei ole teada, kuid oma toimemehhanismi tõttu võib BLINCYTO kahjustada teie sündimata last. Te ei tohi BLINCYTO't raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui arst on otsustanud, et see on teile parim ravim.

Kui te rasestute ravi ajal BLINCYTO'ga, teavitage palun oma arsti või meditsiiniõde. Teie arst arutab teiega lapse vaktsineerimisega seotud ettevaatusabinõusid.

Imetamine

Te ei tohi imetada ravi ajal ja vähemalt 48 tundi pärast viimast ravitsükli. Ei ole teada, kas BLINCYTO eritub rinnapiima, kuid ohtu imikule ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, käsitsege raskeid masinaid ega osaleda ohtlikes tegevustes ravi ajal BLINCYTO'ga. BLINCYTO võib põhjustada neuroloogilisi probleeme nagu pearinglus, krambihood, koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired.

BLINCYTO sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 24-tunnise infusiooni kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas BLINCYTO't manustatakse

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

BLINCYTO't manustatakse teile veeni (intravenoosselt) 4 nädala jooksul pidevalt, kasutades infusioonipumpa (see on 1. ravitsükkel). Sellele järgneb 2-nädalane vaheaeg, mil infusiooni ei toimu. Iga ravitsükli ajal on infusioonikateeter kogu aeg teie külge kinnitatud. Arst otsustab, millal teie BLINCYTO infusioonikotti vahetatakse: see võib toimuda kas iga päev või üks kord iga 4 päeva järel. Infusioonikiirus võib olla kiirem või aeglasem, sõltuvalt sellest, kui tihti kotti vahetatakse.

Kui kaua te BLINCYTO'ga ravi saate

BLINCYTO't manustatakse tavaliselt 2 ravitsükliga, kui patsiendil on retsidiveerunud/refraktaarne äge lümfoblastleukeemia, või 1 ravitsükliga, kui patsiendil on minimaalne residuaalne äge lümfoblastleukeemia. Kui te allute sellele ravile, võib arst otsustada määrata teile kuni 3 täiendavat ravitsükli.

Kui teil on äge lümfoblastleukeemia ja te saate BLINCYTO't osana konsolideerivast ravist, siis määrab teie arst, mitu tsükli BLINCYTO't te peate saama.

Teile manustatavate ravitsüklike arv ja annus sõltub sellest, kuidas te BLINCYTO't talute ja milline on teie ravivastus. Teie arst arutab teiega ravi kestust. Teie ravi võidakse katkestada sõltuvalt sellest, kuidas te BLINCYTO't talute.

Kui kauaks teil tuleb haiglasse jääda

Kui teil on retsidiveerunud/refraktaarne äge lümfoblastleukeemia, on soovitatav, et ravi esimesed 9 päeva ja 2. tsükli esimesed kaks päeva manustatakse ravimit teile haiglas või kliinikus kasvaja ravimite kasutamise alal kogenud arsti või meditsiiniõe järelevalve all.

Kui teil on minimaalne residuaalne äge lümfoblastleukeemia, on soovitatav, et ravi esimesed 3 päeva ja järgmiste ravitsüklike esimesed 2 päeva manustatakse ravimit teile haiglas või kliinikus, kasvaja ravimite kasutamise alal kogenud arsti või meditsiiniõe järelevalve all.

Kui teil on äge lümfoblastleukeemia ja te saate BLINCYTO't osana konsolideerivast ravist, on soovitatav manustada teile esimese ravitsükli esimesel 3 päeval ja teise ravitsükli esimesel 2 päeval ravimit haiglas või kliinikus vähiravimite kasutamise alal kogenud arsti või meditsiiniõe järelevalve all.

Kui teil on olnud või on neuroloogilisi probleeme, on soovitatav, et esimese 14 päeva jooksul manustatakse teile ravimit haiglas või kliinikus. Arst arutab teiega, kas saate pärast esialgset haiglasviibimist oma ravi kodus jätkata. Ravi võib hõlmata infusioonikoti vahetust, mida teeb meditsiiniõe.

Kui palju BLINCYTO't teile manustatakse

Kui teil on retsidiveerunud/refraktaarne äge lümfoblastleukeemia ja teie kehakaal on vähemalt 45 kg, on teie ravitsükli soovitatav algannus 9 mikrogrammi ööpäevas 1 nädala jooksul. Seejärel võib arst otsustada 2., 3. ja 4. ravinädalaks raviannust suurendada 28 mikrogrammini ööpäevas. Kui teie arst leiab, et te vajate rohkem BLINCYTO tsükleid, seadistatakse teie infusioonipump manustama teile annust 28 mikrogrammi ööpäevas kõigi järgnevate ravitsüklike jooksul.

Kui teie kehakaal on alla 45 kilogrammi, põhineb teie 1. tsükli soovitatav algne annus teie kaalul ja pikkusel. Esimeseks BLINCYTO'ga ravi nädalaks seadistatakse teie infusioonipump manustama teile annust 5 mikrogrammi/m² ööpäevas. Olenevalt teie ravivastusest BLINCYTO'le tuleb teile infundeeritavat annust suurendada 2., 3. ja 4. nädalaks 15 mikrogrammini/m² ööpäevas. Kui teie arst leiab, et te vajate rohkem BLINCYTO tsükleid, seadistatakse teie infusioonipump manustama teile annust 15 mikrogrammi/m² ööpäevas kõigi järgnevate ravitsüklike jooksul. Võimalik, et te ei taju erinevust esimese tsükli esimesel nädalal infundeeritava annuse ja suurendatud annuse vahel, mida manustatakse teile ülejäänud esimese tsükli ja kõigi järgnevate tsüklike jooksul.

Kui teil on minimaalne residuaalne äge lümfoblastleukeemia ja teie kehakaal on vähemalt 45 kilogrammi, siis on teie BLINCYTO annus kõigi ravitsüklike jooksul 28 mikrogrammi ööpäevas. Kui teie kehakaal on alla 45 kilogrammi, oleneb annus, mida pump seadistatakse teile infundeerima, teie kehakaalust ja pikkusest ning on kõigi ravitsüklike jooksul 15 mikrogrammi/m² ööpäevas.

Kui teil on äge lümfoblastleukeemia ja te saate BLINCYTO't osana konsolideerivast ravist ning teie kehakaal on vähemalt 45 kilogrammi, siis on teie BLINCYTO annus kõigi ravitsüklite jooksul 28 mikrogrammi ööpäevas. Kui teie kehakaal on alla 45 kilogrammi, oleneb annus, mida pump seadistatakse teile infundeerima, teie kehakaalust ja pikkusest ning on kõigi ravitsüklite jooksul 15 mikrogrammi/m² ööpäevas.

Ravimid, mida antakse enne igat BLINCYTO ravitsüklit

Enne teie ravi BLINCYTO'ga manustatakse teile teisi ravimeid (ettevalmistav ravi), mis aitavad vähendada infusioonireaktsioone ja muid võimalikke kõrvaltoimeid. Ravimite hulgas võivad olla ka kortikosteroidid (nt deksametasoon).

Enne BLINCYTO'ga ravi alustamist ja ravi ajal võite te saada keemiaravi intratekaalse süstena (süste pea- ja seljaaju ümbritsevasse ruumi), et vältida ägeda lümfoblastleukeemia taasteket kesknärvisüsteemis. Kui teil on oma ravi kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

Infusioonikateeter

Kui teil on infusioonikateeter, on väga tähtis hoida kateetrit ümbritsevat piirkonda puhtana; muidu võib teil tekkida infektsioon. Teie arst või õde näitab teile, kuidas kateetri eest hoolitseda.

Infusioonipump ja infusioonivoolik

Ärge muutke pumba seadeid, isegi probleemide tekkimisel või pumba alarmi tõttu. Pumba seadete muutmise tulemusel võib annus olla liiga suur või liiga väike.

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või meditsiiniõega järgmistel juhtudel:

- probleemid pumbaga või pumba alarm hakkab tööle;
- kui infusioonikott tühjeneb enne kotivahetuseks määratud aega;
- kui infusioonipump seiskub ootamatult. Ärge proovige pumpa uuesti käivitada.

Teie arst või meditsiiniõde selgitab teile, kuidas teha oma igapäevaseid toiminguid, kui olete ühendatud infusioonipumbaga. Küsimuste korral võtke ühendust oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised.

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui Teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon:

- külmatunne, külmavärinad, palavik, südamepekslemine, vererõhu langus, lihaskramplused, väsimus, kõha, hingamisraskused, segasusseisund, punetus, turse või eritis kahjustatud piirkonnas või infusioonitoru kohas – need võivad olla infektsiooni tunnused;
- neuroloogilised nähud: värisemine (ehk treemor), segasusseisund, ajutalitluse häired (entsefalopaatia), raskused suhtlemisel (afaasia), krambihood (tõmbused);
- palavik, turse, külmatunne, langenud või tõusnud vererõhk ja vedelik kopsudes, mis võib areneda raskeks seisundiks – need võivad olla nn tsütokiini vabanemise sündroomi tunnused;
- kui teil on tugev ja püsiv kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma, sest need võivad olla raske ja potentsiaalselt eluohtliku seisundi, pankreatiidi (kõhunäärme põletiku), sümptomid.
- Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH) / immuunefektorakkudega seotud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi sarnane sündroom (*immune effector cell-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome*, IEC-HS) on harva esinev seisund, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju iseenesest normaalseid nakkuste vastu võitlevaid rakke – histiotsüüte ja lümfotsüüte. See võib põhjustada maksa ja/või põrna suurenemist.

Sümptomid võivad olla palavik, suurenenud lümfisõlmed, hingamisraskused ning kergesti tekkivad verevalumid ja veritsused.

Ravi BLINCYTO'ga võib põhjustada teatud valgete vereliblede arvu vähenemist koos palavikuga või ilma (febriilne neutropeenია või neutropeenია) või kaaliumi-, kusihaape- ja fosfaadisisalduse tõusu veres ning kaltsiumisisalduse langust (kasvaja lahustussündroom). Teie arst määrab ravi ajal BLINCYTO'ga regulaarselt vereanalüüse.

Teised kõrvaltoimed on muuhulgas järgmised.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vereinfektsioonid, sealhulgas bakteriaalsed, viirus- või muud tüüpi infektsioonid;
- teatud valgete vereliblede arvu vähenemine koos palavikuga või ilma ((febriilne) neutropeenია, leukopeenia), punaste vereliblede arvu vähenemine, vereliistakute arvu vähenemine;
- palavik, turse, külmatunne, langenud või tõusnud vererõhk ja vedelik kopsudes, mis võib areneda raskeks seisundiks (tsütokiini vabanemise sündroom);
- unetus; peavalu, värisemine (treemor). Need võivad olla neuroloogiliste probleemide sümptomid, mis on seotud seisundiga, mida nimetatakse immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS);
- kiire südamerütm (tahhükardia);
- madal vererõhk;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- köha;
- iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu;
- lööve;
- seljavalu, valukätes, jalgades;
- palavik, näo, huulte, suu, keele või kõri turse (ödeem), mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust, külmavärinad;
- immunoglobuliinide ehk immuunsüsteemil nakkuste vastu võidelda aitavate antikehade vähesus (immunoglobuliinide sisalduse vähenemine);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT, ASAT, GGT);
- infusiooniga seotud reaktsioonideks võivad olla hingeldus, õhetus, näoturse, hingamisraskused, madal vererõhk, kõrge vererõhk;

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- raske infektsioon, mis võib põhjustada elundipuudulikkust, šokki või lõppeda surmaga (sepsis);
- kopsupõletik (pneumoonia);
- seeninfektsioon;
- valgete vereliblede arvu tõus (leukotsütoos), teatud valgete vereliblede arvu vähenemine (lümfopenia);
- allergiline reaktsioon;
- vähiravijärgsed tüsistused, mis põhjustavad vere kaaliumi-, kusihaape- ja fosfaadisisalduse suurenemist ja kaltsiumisisalduse vähenemist (kasvaja lahustussündroom);
- segasusseisund, desorientatsioon; ajutegevuse häired (entsefalopaatia) nagu raskused suhtlemisel (afaasia), nahakirvendus (paresteesia), krambihood, mõtlemis- või analüüsivõime raskused, mäluhäired, raskused liigutuste kontrollimisel (ataksia); une olek (somnia), tuimus, pearinglus. Need võivad olla neuroloogiliste probleemide sümptomid, mis on seotud seisundiga, mida nimetatakse immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS);
- närvikahjustused pea ja kaela piirkonnas, nt nägemishäired, silmalau allavaje, ja/või lihaste lõtvus ühel näo poolel, kuulmisraskus või neelamisraskus (kraniaalnärvi kahjustus);
- vilistav hingamine või hingamisraskus (düspnoe), õhupuudus (hingamispuudulikkus);
- õhetus;
- köha rögaeritusega;
- vere bilirubiinisalduse tõus;

- luuvalu;
- valu rindkeres või mujal;
- ensüümide aktiivsuse suurenemine, sh veres;
- kehakaalu tõus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- palavik, suurenenud maks ja/või põrn, suurenenud lümfisõlmed, hingamisraskused ja kergesti tekkivad verevalumid. Need võivad olla immunsüsteemi üliaktiivsusega seotud sümptomid. Sellist seisundit tähistatakse lühendiga HLH/IEC-HS ning see võib olla eluohtlik;
- lümfisõlmede paistetus (lümfadenopaatia);
- palavik, turse, külmavärinad, vererõhu langus või tõus ja vedelik kopsudes, mis võib olla raske ja lõppeda surmaga (nn tsütokiinitorm);
- seisund, mis põhjustab vedeliku lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse (kapillaaride lekke sündroom);
- kõne- ja/või kirjutamishäired. Need võivad olla neuroloogiliste probleemide sümptomid, mis on seotud seisundiga, mida nimetatakse immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS).

Lisaks sisaldavad sagedamini esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel järgmist:

- punaste vereliblede vähenenud hulk (aneemia), trombotsüütide vähenenud hulk (trombotsütopeenia), teatud valgete vereliblede vähenenud hulk (leukopeenia);
- palavik (pürekсія);
- infusiooniga seotud reaktsioonid võivad olla näoturse, madal vererõhk, kõrge vererõhk (infusiooniga seotud reaktsioon);
- kehakaalu tõus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BLINCYTO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildile ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid:

- hoida ja transportida külmkapis (2 °C...8 °C);
- mitte lasta külmuda;
- hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus (BLINCYTO lahus):

- külmkapis olev lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul; alternatiivselt võib viaale hoida toatemperatuuril (kuni 27 °C) kuni 4 tundi.

Lahjendatud lahus (ettevalmistatud infusioonikott):

Kui Teie infusioonikotti vahetatakse kodus:

- BLINCYTO lahust sisaldavad infusioonikotid tuuakse kohale spetsiaalses jahutuspakendis.
 - Ärge avage pakendit.

- Hoidke pakendit toatemperatuuril (kuni 27 °C).
- Ärge hoidke külmkapis ega sügavkülmas.
- Pakendi avab meditsiiniõde ja infusioonikotte tuleb hoida külmkapis kuni infusiooni alguseni.
- Külmkapis hoitud infusioonikotid tuleb ära kasutada 10 päeva jooksul pärast nende ettevalmistamist.
- Kui infusioonikotte hoitakse toatemperatuuril (kuni 27 °C), tuleb lahus ära kasutada 96 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BLINCYTO sisaldab

- Toimeaine on blinatumomab. Iga pulbriviaal sisaldab 38,5 mikrogrammi blinatumomabi. Pärast lahustamist süsteveega on blinatumomabi lõppkontsentratsioon 12,5 mikrogrammi/ml.
- Teised koostisosad on sidrunhappemonohüdraat (E330), trehaloosdihüdraat, lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E433) ja naatriumhüdroksiid.
- Lahus (stabilisaator) sisaldab sidrunhappemonohüdraati (E330), lüsiinvesinikkloriidi, polüsorbaat 80 (E433), naatriumhüdroksiidi ja süstevett.

Kuidas BLINCYTO välja näeb ja pakendi sisu

BLINCYTO on infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus.

Iga BLINCYTO pakend sisaldab:

- 1 klaasviaal, mis sisaldab valget kuni valkjat pulbrit.
- 1 klaasviaal, mis sisaldab värvitut kuni kergelt kollakat selget lahust.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste korral selle ravimi kohta pöörduge palun kohaliku müügiesindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

BLINCYTO infusioonilahus manustatakse kuni 96 tunni vältel konstantse voolukiirusega intravenoosse püsiinfusioonina, kasutades infusioonipumpa.

Retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline ALL

Soovitav ööpäevane annus oleneb kehakaalust. Patsiendid, kelle kehakaal on vähemalt 45 kg, saavad fikseeritud annuse, ja patsientidele, kelle kehakaal on alla 45 kg, arvutatakse annus vastavalt patsiendi keha pindalale (BSA). Retsidiveerunud või refraktoorse B-eellasrakulise ALL-i soovituslikud päevased annused leiate allolevast tabelist.

Kehakaal	1. ravitsükkel			Järgnevad tsüklid	
	1. kuni 7. päev	8. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	9 µg/ööpäevas püsi-infusioonina	28 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	14-päevane ravivaba periood	28 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	14-päevane ravivaba periood
Alla 45 kg (BSA-l põhinev annus)	5 µg/m ² /ööpäevas püsi-infusioonina (ei tohi ületada 9 µg/ööpäevas)	15 µg/m ² /ööpäevas püsi-infusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)		15 µg/m ² /ööpäevas püsi-infusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)	

B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiveerumise riskiga esimese retsidiiviga lastele võib manustada pärast induktsioonravi ja 2 plokki konsolideerivat keemiaravi 1 tsükli ravi BLINCYTO'ga. Allolevast tabelist leiate induktsioonijärgse keemiaravi soovituslikud annused B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiveerumise riskiga esimese retsidiiviga laste jaoks kehakaalu järgi.

Üks konsolideeriv tsükkel	Kehakaal vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	Kehakaal alla 45 kg (BSA-l põhinev annus)
1....28. päev	28 µg/ööpäevas	15 µg/m ² /ööpäevas (mitte ületada 28 µg/ööpäevas)

MRD-positiivne B-eellasrakuline ALL

Soovitav ööpäevane annus oleneb kehakaalust. Vähemalt 45 kg kaaluvatele patsientidele on BLINCYTO soovitatav annus iga 4-nädalase ravitsükli jooksul 28 µg ööpäevas. Alla 45 kg kaaluvate patsientide jaoks arvutatakse annus vastavalt patsiendi keha pindalale. BLINCYTO soovitatav annus iga 4-nädalase ravitsükli jooksul on 15 µg/m² ööpäevas.

Täiskasvanute B-cellarakulise ALL-i konsolideeriva ravi faas

Soovitatav ööpäevane annus oleneb kehakaalust. Vähemalt 45 kg kaaluvatele patsientidele on BLINCYTO soovitatav annus iga 4-nädalase ravitsükli jooksul 28 µg ööpäevas. Alla 45 kg kaaluvate patsientide jaoks arvutatakse annus vastavalt patsiendi keha pindalale. BLINCYTO soovitatav annus iga 4-nädalase ravitsükli jooksul on 15 µg/m² ööpäevas.

Algannus (270 ml) on suurem kui patsiendile manustatav annus (240 ml) infusioonisüsteemi eeltäitmiseks ja selleks, et tagada BLINCYTO täieliku koguse manustamine patsiendile.

Infundeerige ettevalmistatud BLINCYTO lõplik infusioonilahus vastavalt ettevalmistatud kotil olevale apteegi sildile, kasutades ühte järgmistest püsiinfusiooniirustest:

- infusiooniirur 10 ml/h, infusiooniaeg 24 tundi
- infusiooniirur 5 ml/h, infusiooniaeg 48 tundi
- infusiooniirur 3,3 ml/h, infusiooniaeg 72 tundi
- infusiooniirur 2,5 ml/h, infusiooniaeg 96 tundi

Infusiooni kestuse peab määrama raviarst, arvestades infusioonikottide vahetamise sagedust ja patsiendi kehakaalu. Manustatav BLINCYTO raviannus ei muutu.

Aseptiline ettevalmistus

Infusiooni ettevalmistamisel peab olema tagatud aseptiline käsitlemine. BLINCYTO ettevalmistamine peab:

- toimuma aseptilistes tingimustes kogenud personali poolt hea tava reeglite kohaselt, eelkõige vastavalt parenteraalsete toodete aseptilise ettevalmistuse nõuetele;
- toimuma tõmbekapis või bioloogilise ohutuse kapis, rakendades intravenoossete ainete ohutu käitlemise standardnõudeid.

On väga tähtis rangelt järgida käesolevas peatükis kirjeldatud ravimi ettevalmistamise ja manustamise juhiseid, et minimeerida ravivigu (k.a üleannustamist ja alaannustamist).

Muud juhised

- BLINCYTO'le sobivad polüolefiinist, PVC non-di-etüülheksüülfalaadist (non-DEHP), või etüülvinüülatsetaadist (EVA) infusioonipakendid / pumbakassetid.
- Kõik kasutamata jäänud ravimpreparaadid või jäätmematerjalid tuleb pärast infusiooni hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Infusioonilahuse valmistamine

Vajate ka neid tarvikuid, kuid neid **ei** ole pakendis:

- Ühekordseks kasutamiseks mõeldud steriilsed süstlad
- Nõel(ad) mõõduga 21...23G (soovitatav)
- Süstevesi
- Infusioonikott 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega;
 - Aseptiliste ülekannete arvu vähendamiseks kasutage 250 ml eeltäidetud infusioonikotti. **BLINCYTO annuse arvutused põhinevad 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse tavalisel ületäitemahul 265...275 ml.**
 - Kasutage ainult polüolefiinist, PVC non-di-etüülheksüülfalaadist (non-DEHP), või etüülvinüülatsetaadist (EVA) infusioonipakendeid/pumbakassette.
- Polüolefiinist, PVC non-DEHP või EVA infusioonivoolik, milles on steriilne, mittepürogeensest ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2 µm filter.
 - Veenduge infusioonivooliku sobivuses infusioonipumbale.

Muutke BLINCYTO manustamiskõlblikuks süsteveega. Ärge kasutage BLINCYTO viaalide manustamiskõlblikuks muutmiseks lahust (stabilisaatorit).

Kasutage intravenoosse vooliku eeltäitmiseks ainult kotis olevat lahust, mis sisaldab LÕPLIKKU ettevalmistatud BLINCYTO infusioonilahust. Ärge eeltäitke infusioonivoolikut 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

BLINCYTO manustamiskõlblikuks muutmine

1. Määrake, mitut BLINCYTO viaali läheb selleks annuseks ja selle kestusega infusiooniks vaja.
2. BLINCYTO manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage süstlaga igasse viaali 3 ml süstevett. Suunake vesi BLINCYTO viaali seinale, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
 - **Ärge kasutage BLINCYTO kontsentradi pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks lahust (stabilisaatorit).**
 - Süstevee lisamisel kontsentradi pulbrile saadakse kogumahuks 3,08 ml, milles BLINCYTO lõplik kontsentratsioon on 12,5 µg/ml.
3. Segage sisu ettevaatlikult, et vältida liigse vahu teket.
 - **Ärge raputage.**
4. Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt osakeste sisalduse ja värvimuutuse suhtes lahuse valmistamise ajal ja enne infusioonikoti ettevalmistamist. Saadud lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas.
 - **Ärge kasutage lahust, mis on hägune või milles on sade.**

BLINCYTO infusioonikoti ettevalmistamine

Tehke kindlaks iga BLINCYTO infusioonikoti ettenähtud annus ja infusiooni kestus. Vigade minimeerimiseks **kasutage BLINCYTO infusioonikoti ettevalmistamiseks kindlaid mahte, mis on loetletud tabelites 1 ja 2.**

- Tabel 1 vähemalt 45 kg kaaluvate patsientide korral
 - Tabel 2 alla 45 kg kaaluvate patsientide korral
1. Kasutage eeltäidetud infusioonikotti 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, mis tavaliselt sisaldab kogumahuna 265...275 ml.
 2. Infusioonikoti pinna katmiseks sisestage kotti süstlaga aseptiliselt 5,5 ml (stabilisaatori) lahust. Segage koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu teket. Hävitage ülejäänud lahus (stabilisaator).
 3. Kasutades aseptilist meetodit, sisestage süstlaga vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahust infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja lahust (stabilisaatorit). Segage koti sisu ettevaatlikult, et vältida vahu teket.
 - Vt tabelist 1 manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO mahtu patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 45 kg.
 - Vt tabelist 2 manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO mahtu patsientidele, kes kaaluvad alla 45 kg (BSA-I põhinev annus).
 - Hävitage viaal, mis sisaldab kasutamata manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahust.
 4. Eemaldage infusioonikotist õhk. See on eriti oluline ambulatoorse infusioonipumba kasutamise korral.
 5. Kinnitage aseptilistes tingimustes steriilse, 0,2 µm filtriga infusioonivoolik infusioonikoti külge. Veenduge intravenoosse vooliku sobivuses infusioonipumbaga.
 6. Eeltäitke intravenoosne infusioonivoolik ainult lahusega kotist, mis sisaldab LÕPLIKKU ettevalmistatud BLINCYTO infusioonilahust.
 7. Hoidke külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, kui kohe ei kasuta.

Tabel 1. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse, lahuse (stabilisaatori) ja manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahuse kogused, mis tuleb lisada infusioonikotti manustamiseks patsientidele, kelle kehakaal on vähemalt 45 kg.

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)			250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)			5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
			Maht	Viaalid
24 tundi	9 µg/ööpäevas	10 ml/h	0,83 ml	1
	28 µg/ööpäevas	10 ml/h	2,6 ml	1
48 tundi	9 µg/ööpäevas	5 ml/h	1,7 ml	1
	28 µg/ööpäevas	5 ml/h	5,2 ml	2
72 tundi	9 µg/ööpäevas	3,3 ml/h	2,5 ml	1
	28 µg/ööpäevas	3,3 ml/h	8 ml	3
96 tundi	9 µg/ööpäevas	2,5 ml/h	3,3 ml	2
	28 µg/ööpäevas	2,5 ml/h	10,7 ml	4

Tabel 2. Patsientidele kehakaaluga alla 45 kg: naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse, lahuse (stabilisaatori) ja manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahuse kogused, mis tuleb lisada infusioonikotti

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
24 tundi	5 µg/m²/ ööpäevas	10 ml/h	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 tundi	15 µg/m²/ ööpäevas	10 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
48 tundi	5 µg/m ² / ööpäevas	5 ml/h	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 tundi	15 µg/m ² / ööpäevas	5 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
72 tundi	5 µg/m²/ ööpäevas	3,3 ml/h	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 tundi	15 µg/m²/ ööpäevas	3,3 ml/h	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

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (algannus)				250 ml (tavaline ületäitemaht 265 kuni 275 ml)	
Lahus (stabilisaator) (fikseeritud maht 24-, 48-, 72- ja 96-tunniste infusioonide jaoks)				5,5 ml	
Infusiooni kestus	Annus	Infusiooni- kiirus	BSA (m ²)*	Manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO	
				Maht	Viaalid
96 tundi	5 µg/m ² / ööpäevas	2,5 ml/h	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 tundi	15 µg/m ² / ööpäevas	2,5 ml/h	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 = kehapindala

* BLINCYTO manustamise ohutust väiksema kui 0,4 m² BSA puhul ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisjuhiseid vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Manustamisviis

Tähtis märkus. Ärge loputage BLINCYTO infusioonivoolikut, eriti infusioonikottide vahetamisel. Loputamine kottide vahetamise ajal või infusiooni lõpuleviimisel võib viia liigse annuse manustamise või tüsistusteni. Mitme valendikuga veenisisese kateetri kaudu manustamisel tuleb ravimit BLINCYTO infundeerida eraldi valendiku kaudu.

BLINCYTO infusioonilahus manustatakse kuni 96 tunni jooksul konstantse voolukiirusega intravenoosse püsiinfusioonina, kasutades infusioonipumpa.

BLINCYTO infusioonilahus tuleb manustada, kasutades infusioonisüsteemi, milles on steriilne mittepürogeensest ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2-mikromeetrilise avaga süsteemisene filter.

Infusioonikotti tuleb vahetada vähemalt iga 96 tunni järel, steriilsuse tagamiseks peab seda tegema tervishoiutöötaja.

Säilitustingimused ja kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

5 aastat (2 °C...8 °C)

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 27 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust kohe lahjendada. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust kohe ei lahjendata, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahjendatud lahus (ettevalmistatud infusioonikott)

Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 10 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 96 tunni jooksul temperatuuril kuni 27 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ettevalmistatud infusioonikottid kohe ära kasutada. Kui neid ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet eespool nimetatud ravimi(te) kohustusliku müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu lõpparuande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Müügiloa hoidja on täitnud II lisas sätestatud kohustuse esitada müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu lõpptulemused:

Uuring nr 20150136: blinatumomabi ohutuse, kasutamise ja ravipraktika jälgimisuuring.

Uuringu tulemused on kooskõlas registreerimiskatsete ja muude kliiniliste uuringute tulemustega. Uuring sisaldab ka andmeid relapseerunud või refraktoorse Philadelphia kromosoom-negatiivse ägeda lümfoblastleukeemiaga patsientide kohta, kellel esineb hiline esimene retsidiiv, ning tulemuste hindamisel võib kinnitada positiivset kasu ja riski suhet selles uuringupopulatsioonis.

Arvestades müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõpparuande kohta kättesaadavaid andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteabe ja müügiloa tingimuste muutmine on põhjendatud.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Eespool nimetatud ravimi(te) uuringu tulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et kõnealus(t)e ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.