

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BLINCYTO 38,5 mikrogrammaa kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 38,5 mikrogrammaa blinatumomabia.

Kun kuiva-aine liuotetaan injektioneiteisiin käytettävään veteen, lopullinen blinatumomabipitoisuus on 12,5 mikrogrammaa/ml.

Blinatumomabi on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.

Blincyto kuiva-aine (kuiva-aine välikonsentraattia varten): Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

Liuos (stabilointiliuos): Väritön tai kellertävä kirkas liuos, jonka pH on 7,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Blincyto on tarkoitettu monoterapiaksi aikuisille CD19-positiivisen, uusiutuneen tai refraktaarisen B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) hoitoon. Jos potilaan pre-B-ALL on Philadelphia-kromosomipositivinen, edellytetään, että hoito vähintään kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (TKI) on epäonnistunut, eikä muita hoitovaihtoehtoja ole.

Blincyto on tarkoitettu monoterapiaksi aikuisille Philadelphia-kromosominegatiivisen, CD19-positiivisen, ensimmäisessä tai toisessa täydellisessä remissiassa olevan B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) jäännöstaadin (MRD) hoitoon, kun sen määrä on suurempi tai yhtä suuri kuin 0,1 %.

Blincyto on tarkoitettu monoterapiaksi vähintään yhden vuoden ikäisille lapsille Philadelphia-kromosominegatiivisen, CD19-positiivisen, B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) hoitoon, kun tauti on refraktaarinen tai uusiutunut vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen tai uusiutunut aiemman allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.

Blincyto on tarkoitettu monoterapiaksi vähintään yhden vuoden ikäisille lapsille ensimmäistä kertaa uusiutuneen korkean riskin Philadelphia-kromosominegatiivisen, CD19-positiivisen, B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) hoitoon osana vakautushoitoa (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava pahanlaatuisten veritautien hoitoon perehtyneen lääkärin johdolla ja valvonnassa. Blincyto-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaan ja hänestä huolehtivan henkilön opas sekä potilaskortti.

Uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoitoa aloitettaessa suositellaan sairaalahoitoa vähintään ensimmäisen hoitojakson 9 ensimmäisen päivän ajan ja toisen hoitojakson 2 ensimmäisen päivän ajan.

Philadelphia-kromosominegatiivisen, MRD-positiivisen pre-B-ALL:n hoidossa suositellaan sairaalahoitoa vähintään ensimmäisen hoitojakson 3 ensimmäisen päivän ajan ja seuraavien hoitojaksojen 2 ensimmäisen päivän ajan.

Lapsipotilaille, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin pre-B-ALL, suositellaan sairaalahoitoa vähintään hoitojakson 3 ensimmäisen päivän ajan.

Jos potilaalla on tai on aikaisemmin ollut kliinisesti merkittäviä keskushermoston sairauksia (ks. kohta 4.4), sairaalahoitoa suositellaan ensimmäisen hoitojakson yhteydessä vähintään 14 ensimmäisen päivän ajan. Toisen hoitojakson yhteydessä sairaalahoitoa suositellaan vähintään 2 päivän ajan, ja kliiniset päätökset tehdään sen perusteella, kuinka hyvin potilas sietä ensimmäisen Blincyto-hoitojakson. Varovaisuutta on noudatettava, sillä joissakin tapauksissa ensimmäiset neurologiset tapahtumat ovat ilmaantuneet viivästyneesti.

Kaikkien myöhempien hoitojaksojen aloituksen ja uudelleenaloittamisen (esim. jos hoito on keskeytetty vähintään 4 tunnin ajaksi) tulisi tapahtua terveydenhoitohenkilökunnan valvonnassa tai sairaalassa.

Annostus

Uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL

Potilaat, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL, voivat saada 2 hoitojaksoa. Yksi hoitojakso on 28 vuorokauden (4 viikon) jatkuva infuusio. Hoitojaksojen välissä on 14 vuorokauden (2 viikon) hoitotauko.

Potilaat, jotka saavuttavat täydellisen remission (CR/CRh*) 2 hoitojakson jälkeen, voivat saada vielä jopa 3 Blincyto-hoitojaksoa vakautushoitona yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.

Suosittelun vuorokausiannos määritetään kehonpainon perusteella (ks. taulukko 1). Jos potilas painaa vähintään 45 kg, hänelle annetaan kiinteä vuorokausiannos. Alle 45 kg painaville potilaille annos lasketaan kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

Taulukko 1. Suositeltu Blincyto-annostus uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoitoon

Kehonpaino	1. hoitojakso			Myöhemmät hoitojaksot	
	Päivät 1–7	Päivät 8–28	Päivät 29–42	Päivät 1–28	Päivät 29–42
Vähintään 45 kg (<i>kiinteä annos</i>)	9 mikrog/vrk jatkuvana infusiona	28 mikrog/vrk jatkuvana infusiona	14 vrk:n hoitotauko	28 mikrog/vrk jatkuvana infusiona	14 vrk:n hoitotauko
Alle 45 kg (<i>annos lasketaan kehon pinta-alan mukaan</i>)	5 mikrog/m ² / vrk jatkuvana infusiona (<i>enintään 9 mikrog/vrk</i>)	15 mikrog/m ² / vrk jatkuvana infusiona (<i>enintään 28 mikrog/vrk</i>)		15 mikrog/m ² / vrk jatkuvana infusiona (<i>enintään 28 mikrog/vrk</i>)	

Ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin pre-B-ALL

Lapsipotilaat, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin pre-B-ALL, voivat saada 1 Blincyto-hoitajakson induktiohoidon ja vakautushoitona annetun 2 solunsalpaajahoitoblokin jälkeen. Yksi hoitajakso on 28 vuorokauden (4 viikon) jatkuva infuusio. Taulukossa 2 on lapsipotilaan kehonpainon perusteella määritellyt suositellut vuorokausiannokset.

Taulukko 2. Suositeltu Blincyto-annostus lapsipotilaiden ensimmäistä kertaa uusiutuneen korkean riskin pre-B-ALL:n hoitoon induktiohoidon jälkeisen solunsalpaajahoidon jälkeen

Yksi vakautushoitajakso	Kehonpaino vähintään 45 kg (kiinteä annos)	Kehonpaino alle 45 kg (annos lasketaan kehon pinta- alan mukaan)
Päivät 1–28	28 mikrog/vrk	15 mikrog/m ² /vrk (enintään 28 mikrog/vrk)

Esilääkitystä ja lisälääkitystä koskevat suositukset

Aikuispotilaille annetaan deksametasonia 20 mg laskimoon tuntia ennen jokaisen Blincyto-hoitajakson aloittamista.

Lapsipotilaille annetaan deksametasonia 10 mg/m² (enintään 20 mg) suun kautta tai laskimoon 6–12 tuntia ennen Blincyto-hoidon aloittamista (1. hoitajakso, päivä 1). Tämän jälkeen annetaan deksametasonia 5 mg/m² suun kautta tai laskimoon 30 minuutin kuluessa ennen Blincyto-hoidon aloittamista (1. hoitajakso, päivä 1).

Kuumelääkkeitä (esim. parasetamolia) suositellaan kuumeen alentamiseen jokaisen hoitajakson 48 ensimmäisen tunnin aikana.

Profylaktista intratekaalista solunsalpaajahoidoa suositellaan ennen Blincyto-hoitoa ja sen aikana ALL:n keskushermostorelapsin ehkäisemiseksi.

Edeltävä (pre-phase) hoito potilaille, joilla on suuri kasvaintaakka

Jos leukeemisten blastien osuus luuytimen soluista on $\geq 50\%$ tai leukeemisten blastien määrä perifeerisessä veressä on $> 15\,000$ /mikrolitra, annetaan deksametasonia (enintään 24 mg/vrk).

MRD-positiivinen pre-B-ALL

Kun Blincyton käyttöä harkitaan Philadelphia-kromosomegatiivisen, MRD-positiivisen pre-B-ALL:n hoitoon, mitattava MRD on varmistettava validoidulla määrittämenetelmällä, jonka herkkyys on vähintään 10^{-4} (ks. kohta 5.1). Käytettävästä tekniikasta riippumatta MRD:n kliininen testaus on tehtävä kyseiseen tekniikkaan perehtyneessä laboratorioissa vakiintuneiden teknisten käytäntöjen mukaisesti.

Potilaat voivat saada 1 hoitajakson mittaisen induktiohoidon ja sen jälkeen vielä vakautushoitona enintään 3 hoitajaksoa Blincytoa. Yksi hoitajakso Blincytoa induktio- tai vakautushoitona on 28 vuorokauden (4 viikon) jatkuva infuusio laskimoon, jonka jälkeen on 14 vuorokauden (2 viikon) hoitotauko (yhteensä 42 vuorokautta). Valtaosa potilaista, joilla blinatumomabi tehoaa, saavuttaa hoitovasteen 1 hoitajakson jälkeen (ks. kohta 5.1). Tämän vuoksi hoitavan lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisesta mahdollisesti saatavaa hyötyä ja hoidon riskejä potilailla, joiden hematologinen ja/tai kliininen tila ei kohennu 1 hoitajakson jälkeen.

Suositteltu annos (vähintään 45 kg painaville potilaille):

Hoitojakso(t)	
1. hoitojakso (induktio)	
Päivät 1–28	Päivät 29–42
28 mikrog/vrk	14 vrk:n hoitotauko
2.–4. hoitojakso (vakautushoito)	
Päivät 1–28	Päivät 29–42
28 mikrog/vrk	14 vrk:n hoitotauko

Esilääkitystä ja lisälääkitystä koskevat suositukset

Tuntia ennen jokaisen Blincyto-hoitojakson aloittamista annetaan laskimoon 100 mg prednisonia tai vastaavaa (esim. 16 mg deksametasonia).

Kuumelääkkeitä (esim. parasetamolia) suositellaan kuumeen alentamiseen jokaisen hoitojakson 48 ensimmäisen tunnin aikana.

Profylaktista intratekaalista solunsalpaajahoidoa suositellaan ennen Blincyto-hoitoa ja sen aikana ALL:n keskushermostorelapsin ehkäisemiseksi.

Annoksen säätäminen

Blincyto-hoitoa saavilla potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL tai Philadelphia-kromosominegatiivinen MRD-positiivinen pre-B-ALL, Blincyto-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava tarpeen mukaan, jos havaitaan seuraavia vaikeita (3. asteen) tai hengenvaarallisia (4. asteen) haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4): sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysioireyhtymä, neurologiset haittavaikutukset, maksaentsyymiarvojen kohoaminen ja muut kliinisesti merkittävät haittavaikutukset.

Jos hoito on keskeytetty haittavaikutuksen jälkeen enintään 7 vuorokautta, jatketaan samaa hoitojaksoa kunnes infuusion kesto on yhteensä 28 vuorokautta. Tähän sisältyvät sekä keskeytystä edeltäneet että sitä seuraavat päivät saman hoitojakson aikana. Jos haittavaikutuksesta johtuva keskeytys kestää yli 7 vuorokautta, aloitetaan uusi hoitojakso. Jos haittatapahtuman korjautuminen kestää yli 14 vuorokautta, Blincyto lopetetaan pysyvästi, paitsi jos seuraavan taulukon ohjeet poikkeavat tästä.

Haittavaikutus	Vaikeus-aste*	Toimenpide, kun potilas painaa vähintään 45 kg	Toimenpide, kun potilas painaa alle 45 kg
Sytokiinioireyhtymä, tuumorilyysioireyhtymä	3. aste	Blincyto keskeytetään, kunnes tila korjautuu, sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 9 mikrog/vrk. Annos nostetaan tasolle 28 mikrog/vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu.	Blincyto keskeytetään, kunnes tila korjautuu, sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 5 mikrog/m ² /vrk. Annos nostetaan tasolle 15 mikrog/m ² /vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu.
	4. aste	Blincyto lopetetaan pysyvästi.	Blincyto lopetetaan pysyvästi.

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Toimenpide, kun potilas painaa vähintään 45 kg	Toimenpide, kun potilas painaa alle 45 kg
Neurologinen haittavaikutus	Kouristukset	Blincyto lopetetaan pysyvästi, jos kouristuskohtauksia on enemmän kuin yksi.	Blincyto lopetetaan pysyvästi, jos kouristuskohtauksia on enemmän kuin yksi.
	3. aste	Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), ja vähintään 3 vuorokauden ajaksi, sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 9 mikrog/vrk. Annos nostetaan tasolle 28 mikrog/vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu. Ennen uudelleenaloitusta annetaan esilääkityksenä 24 mg:n annos deksametasonia. Sitten deksametasoniannosta pienennetään asteittain 4 vuorokauden aikana. Jos haittavaikutus ilmaantui annoksen ollessa 9 mikrog/vrk tai jos sen korjautuminen kestää yli 7 vuorokautta, Blincyto lopetetaan pysyvästi.	Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), ja vähintään 3 vuorokauden ajaksi, sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 5 mikrog/m ² /vrk. Annos nostetaan tasolle 15 mikrog/m ² /vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu. Jos haittavaikutus ilmaantui annoksen ollessa 5 mikrog/m ² /vrk tai jos sen korjautuminen kestää yli 7 vuorokautta, Blincyto lopetetaan pysyvästi.
	4. aste	Blincyto lopetetaan pysyvästi.	Blincyto lopetetaan pysyvästi.
Maksaentsyymiarvojen kohoaminen	3. aste	Jos kliinisesti merkittävä, Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 9 mikrog/vrk. Annos nostetaan tasolle 28 mikrog/vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu.	Jos kliinisesti merkittävä, Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 5 mikrog/m ² /vrk. Annos nostetaan tasolle 15 mikrog/m ² /vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu.
	4. aste	Harkitaan Blincyton lopettamista pysyvästi.	Harkitaan Blincyton lopettamista pysyvästi.

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Toimenpide, kun potilas painaa vähintään 45 kg	Toimenpide, kun potilas painaa alle 45 kg
Muut (hoitavan lääkärin arvion mukaan) kliinisesti merkittävät haittavaikutukset	3. aste	Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 9 mikrog/vrk. Annos nostetaan tasolle 28 mikrog/vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu.	Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 5 mikrog/m ² /vrk. Annos nostetaan tasolle 15 mikrog/m ² /vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu.
	4. aste	Harkitaan Blincyton lopettamista pysyvästi.	Harkitaan Blincyton lopettamista pysyvästi.

* Perustuu NCI CTCAE-luokitukseen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.0). 3. asteen haittavaikutus on vaikea ja 4. asteen haittavaikutus on hengenvaarallinen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden (≥ 65-vuotiaiden) potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, ks. kohta 5.1. Blincytoista on vain vähän kokemuksia ≥ 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten analyysien perusteella lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen sovittamista (ks. kohta 5.2). Blincyton turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten analyysien perusteella maksan toiminta lähtötilanteessa ei todennäköisesti vaikuta blinatumomabialtistukseen eikä aloitusannosta tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Blincyton turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Blincyton turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja Blincyton käytöstä alle 7 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole. Saatavissa olevat, lapsipotilaita koskevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Blincyto annetaan laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ja saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Anna Blincyto jatkuvana infuusiona laskimoon vakionopeudella infuusiopumppua käyttäen enintään 96 tunnin aikana. Pumpun on oltava ohjelmoitava ja lukittava, se ei saa olla elastomeerinen ja siinä on oltava hälytin.

Aloitustilavuus (270 ml) on suurempi kuin potilaalle annettava tilavuus (240 ml), jotta varmistetaan että infuusioletkusto saadaan täytettyä ja potilas saa täyden Blincyto-annoksen.

Noudata käyttövalmiin Blincyto-infusioliuoksen antamisessa käyttövalmiiseen pussiin kiinnitettyjä apteekin ohjeita ja annostelee infuusio jollakin seuraavista vakionopeuksista:

- Infuusionopeus 10 ml/h ja infuusion kesto 24 tuntia
- Infuusionopeus 5 ml/h ja infuusion kesto 48 tuntia
- Infuusionopeus 3,3 ml/h ja infuusion kesto 72 tuntia
- Infuusionopeus 2,5 ml/h ja infuusion kesto 96 tuntia

Anna käyttövalmis Blincyto-infusioliuos käyttäen infusioletkustoa, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova, 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin.

Tärkeää: Älä huuhtele Blincyto-infusioletkua, varsinkaan kun vaihdat infuusiopussin. Jos pussinvaihdon yhteydessä tai infuusion päättyessä suoritetaan huuhtelu, potilaan annos saattaa ylittyä, mikä voi johtaa komplikaatioihin. Käytettäessä moniluumenista laskimokatetria Blincyto on infusoitava oman luumeninsa kautta.

Hoitava lääkäri valitsee infuusion keston ottaen huomioon infuusiopussien vaihtotiheyden ja potilaan painon. Aiottu potilaalle annettava Blincyto-hoitoannos ei muutu.

Infuusiopussin vaihtaminen

Steriiliyden säilyttämiseksi terveydenhoitohenkilökunnan on vaihdettava infuusiopussi vähintään 96 tunnin välein.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imettäminen (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Neurologiset tapahtumat

Neurologisia tapahtumia, myös kuolemaan johtaneita, on havaittu. Vähintään 3. asteen (vaikeita tai hengenvaarallisia) (CTCAE versio 4.0) neurologisia tapahtumia, joita on havaittu blinatumomabihoidon aloittamisen jälkeen, ovat olleet enkefalopatia, kouristuskohtaukset, puhehäiriöt, tajunnan häiriöt, sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen sekä koordinaatio- ja tasapainohäiriöt. Potilailta, joilla neurologisia tapahtumia esiintyi, ensimmäinen tapahtuma ilmaantui keskimäärin 2 ensimmäisen hoitoviikon aikana (mediaaniaika). Suurin osa tapahtumista korjautui hoidon keskeyttämisen jälkeen, ja ne johtivat vain harvoin Blincyto-hoidon lopettamiseen.

lääkkäät potilaat saattavat olla alttiimpia vakaville neurologisille tapahtumille, kuten kognitiivisille häiriöille, enkefalopatialle ja sekavuudelle.

Neurologiset tapahtumat (kuten vapina, huimaus, sekavuustila, enkefalopatia ja ataksia) olivat yleisempiä potilailta, joilla oli aikaisemmin esiintynyt neurologisia muutoksia tai oireita (kuten huimausta, tuntoaistin heikkenemistä, heijasteiden heikkoutta, vapinaa, tuntohäiriöitä, parestesioita tai muistin heikkenemistä). Näillä potilailta ensimmäinen neurologinen tapahtuma ilmaantui keskimäärin ensimmäisen hoitajakson aikana (mediaaniaika).

Potilaat, joilla on tai on aikaisemmin ollut kliinisesti merkittäviä keskushermoston sairauksia (esim. epilepsia, kouristuskohtauksia, pareesi, afasia, aivohalvaus, vaikeita aivovammoja, dementia,

Parkinsonin tauti, pikku-aivosairaus, elimellinen aivo-oireyhtymä tai psykoosi), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista, joten näistä potilasryhmistä on vain vähän kokemuksia. Neurologisten tapahtumien riski saattaa olla tavanomaista suurempi tässä potilasjoukossa. Hoidon mahdollisia hyötyjä on punnittava huolellisesti neurologisten tapahtumien riskiä vastaan, ja on noudatettava erityisen suurta varovaisuutta, jos Blincyto-hoitoa annetaan näille potilaille.

Blinatumomabista on hyvin vähän kokemuksia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on dokumentoitu aktiivinen ALL keskushermostossa tai aivo-selkäydinnesteessä. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on kuitenkin annettu blinatumomabihoitoa sen jälkeen, kun blastisolut on hävitetty aivo-selkäydinnesteestä keskushermostoon kohdennetulla hoidolla (kuten intratekaalisella solunsalpaajahoidolla). Blincyto-hoito voidaan siis aloittaa, kun aivo-selkäydinneste on puhdistettu.

Suosittelaaan, että ennen Blincyto-hoidon aloittamista tehdään neurologinen tutkimus ja potilaita seurataan kliinisesti (esim. kirjoitustestin avulla) neurologisiin tapahtumiin viittaavien muutosten ja oireiden havaitsemiseksi. Näiden muutosten ja oireiden saaminen hallintaan voi vaatia Blincyto-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2). Kouristuskohtausten sekundaarisiksi estohoidoksi suositellaan sopivia epilepsialääkkeitä (esim. levetirasetaamia).

Infektiot

Blinatumomabia saavilla potilailla on esiintynyt vakavia infektiota, kuten sepsistä, keuhkokuumetta, bakteremiaa, opportunistisia infektiota ja katetri-infektiota, jotka ovat joissakin tapauksissa olleet hengenvaarallisia tai johtaneet kuolemaan. Vakavia infektiota esiintyi enemmän aikuispotilailla, joiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka lähtötilanteessa oli 2, kuin potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli alle 2. Blincyton käytöstä on hyvin vähän kokemuksia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aktiivinen, huonosti hallinnassa oleva infektio.

Potilaiden tilaa on seurattava kliinisesti Blincyto-hoidon aikana, jotta infektiin viittaavat muutokset ja oireet havaitaan ajoissa ja voidaan hoitaa asianmukaisesti. Infektioiden hoito voi vaatia Blincyton keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Sytokiinioireyhtymä ja infuusioreaktiot

Blincyto-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu sytokiinioireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan (vaikeusasteluokka ≥ 4) (ks. kohta 4.8).

Vakavia haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä sytokiinioireyhtymään, olivat kuume, voimattomuus, päänsärky, verenpaineen lasku, kohonnut kokonaisbilirubiiniarvo ja pahoinvointi. Nämä tapahtumat vaativat melko harvoin Blincyto-hoidon lopettamista. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymään liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen oli 2 vuorokautta. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin sytokiinioireyhtymään viittaavien muutosten ja oireiden havaitsemiseksi.

Sytokiinioireyhtymän yhteydessä on esiintynyt yleisesti disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota ja kapillaarivuoto-oireyhtymää (esim. verenpaineen laskua, hypoalbuminemiaa, turvotusta ja hemokonsentraatiota) (ks. kohta 4.8). Kapillaarivuoto-oireyhtymä vaatii pikaista hoitoa.

Hemofagosyyttistä histiosytoosia / makrofagiaktivaatio-oireyhtymää (MAS) on raportoitu melko harvoin sytokiinioireyhtymän yhteydessä.

Infuusioreaktioita voi olla mahdotonta erottaa kliinisesti sytokiinioireyhtymän ilmenemismuodoista (ks. kohta 4.8). Infuusioreaktiot olivat yleensä nopeita ja ilmaantuivat 48 tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta. Joillakin potilailla infuusioreaktiot ilmaantuivat kuitenkin viivästyneesti tai myöhempien hoitajaksojen yhteydessä. Infuusioreaktioiden mahdollista ilmaantumista on seurattava tarkoin, varsinkin ensimmäistä ja toista hoitajaksoa aloitettaessa, ja tila on hoidettava asianmukaisesti. Kuumelääkkeitä (esim. parasetamolia) suositellaan kuumereaktion lievittämiseksi jokaisen hoitajakson 48 ensimmäisen tunnin aikana. Sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi on tärkeää, että Blincyto-hoito aloitetaan (1. hoitajakso, päivät 1–7) kohdassa 4.2 suositellulla aloitusannoksella.

Näiden tapahtumien hoito saattaa vaatia Blincyton keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

Blincyto-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt tuumorilyysioireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan (vaikeusasteluokka ≥ 4).

Tuumorilyysioireyhtymän ehkäisystä ja hoidosta, joihin kuuluvat tehokas nesteytys ja hyperurikemian lääkehoito (esim. allopurinoli tai rasburikaasi), on huolehdittava Blincyto-hoidon aikana, varsinkin jos potilaalla on huomattava leukosytoosi tai suuri kasvaintaakka. Tuumorilyysioireyhtymään viittaavia muutoksia tai oireita, myös munuaisten toimintaa ja nestetasapainoa, on tarkkailtava 48 tunnin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa tuumorilyysioireyhtymää esiintyi useammin potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai lievästi heikentynyt. Näiden tapahtumien hoito voi vaatia Blincyton keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Neutropenia ja kuumeinen neutropenia

Blincyto-hoitoa saavilla potilailla on havaittu neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa, myös hengenvaarallisia tapauksia. Laboratorioarvoja (muun muassa valkosolujen määrää ja absoluuttista neutrofiilimäärää) on seurattava rutiininomaisesti Blincyto-infuusion aikana, erityisesti ensimmäisen hoitajakson 9 ensimmäisen vuorokauden aikana, ja häiriöt on hoidettava asianmukaisesti.

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen

Blincyto-hoitoon on liittynyt ohimenevää maksaentsyymiarvojen kohoamista. Suurin osa näistä tapahtumista havaittiin ensimmäisen viikon aikana hoidon aloittamisen jälkeen. Ne eivät vaatineet Blincyto-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.8).

Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) ja gammaglutamylitransferaasiarvoa (GGT) sekä veren kokonaisbilirubiiniarvoa on seurattava ennen Blincyto-hoidon aloittamista ja hoidon aikana, varsinkin kahden ensimmäisen hoitajakson 48 ensimmäisen tunnin aikana. Näiden tapahtumien hoito voi vaatia Blincyton keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Haimatulehdus

Hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita haimatulehduksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Blincyto-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa suuriannoksinen steroidihoito on voinut vaikuttaa haimatulehduksen kehittymiseen.

Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin haimatulehdukseen viittaavien muutosten ja oireiden havaitsemiseksi. Tilaa voidaan arvioida fysikaalisen tutkimuksen, seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuuksien määrittämisen sekä vatsan kuvantamistutkimusten, kuten kaikkuvauksen, ja muiden asianmukaisten diagnostisten toimenpiteiden avulla. Haimatulehduksen hoito voi vaatia Blincyton keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Leukoencefalopatia ja etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia

Blincyto-hoitoa saavilla potilailla on havaittu aivojen magneettikuvauksessa leukoencefalopatiaan viittaavia muutoksia. Niitä on esiintynyt varsinkin potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet aivojen sädehoitoa ja solunsalpaajia leukemian hoitoon (kuten systeemistä suuriannoksista metotreksaattihoidosta tai intratekaalista sytarabiinihoitoa). Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Koska etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) kehittyminen on mahdollista, siihen viittaavia muutoksia ja oireita on seurattava. Epäilyttävissä tapauksissa on harkittava neurologin konsultointia, aivojen magneettikuvausta ja selkäydinnestetutkimusta, ks. kohta 4.8.

CD19-negatiivinen uusiutuminen

CD19-negatiivista pre-B-ALL:ää on raportoitu Blincyto-hoitoa saavilla potilailla, joiden tauti on uusiutunut. CD19-ilmentymän arviointiin on kiinnitettävä erityistä huomiota luuydinnäytteen analyysissa.

Solulinjan vaihtuminen ALL:stä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML)

Solulinjan vaihtumista ALL:stä AML:ksi on raportoitu harvoin Blincyto-hoitoa saaneilla potilailla, joiden tauti on uusiutunut, mukaan lukien ne potilaat, joilla alkuperäisessä diagnoosissa ei todettu immunofenotyypisiä ja/tai sytogeneettisiä poikkeavuuksia. Kaikkia potilaita, joilla tauti on uusiutunut, on tarkkailtava AML:n esiintymisen varalta.

Rokotukset

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta Blincyto-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden antamista ei suositella 2 viikon aikana ennen Blincyto-hoidon aloittamista, hoidon aikana eikä ennen kuin B-lymfosyyttien määrä on palautunut normaalialueelle viimeisen hoitajakson jälkeen.

Vastasyntyneillä, jotka ovat sikiöaikana altistuneet blinatumomabille, voi esiintyä B-solujen niukkuutta. Siksi vastasyntyneiden B-solumäärää on seurattava, ja rokotukset eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla voidaan aloittaa vasta, kun lapsen B-solumäärä on korjautunut (ks. kohta 4.6).

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Blincyto-hoidon aikana ja vähintään 48 tuntia hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Lääkitysvirheet

Lääkitysvirheitä on havaittu Blincyto-hoidon aikana. On erittäin tärkeää, että Blincyton valmistamista infuusiota varten (liuottamista ja laimentamista) ja infuusion antamista koskevia ohjeita noudatetaan erityisen huolellisesti lääkitysvirheiden (yli- ja aliannostelun) välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 24 tunnin infuusiota kohti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ihmisen maksasoluissa tehdyn *in vitro* -tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei blinatumomabi vaikuta CYP450-entsyymien toimintaan.

Blincyto-hoidon aloittaminen aiheuttaa ensimmäisinä hoitopäivinä ohimenevää sytokiinin vapautumista, joka saattaa estää CYP450-entsyymien toimintaa. Jos potilas saa lääkkeitä, jotka ovat CYP450-entsyymien ja kuljettajaproteiinien substraatteja ja joilla on kapea terapeutti-indeksi, haittavaikutusten ilmaantumisesta (esim. varfariini) tai lääkeainepitoisuuksista (esim. siklosporiini) on seurattava näiden päivien aikana. Näiden lääkkeiden annostusta on muutettava tarvittaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä blinatumomabihoidon aikana ja vähintään 48 tuntia hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Blinatumomabilla ei ole tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia. Hiirillä tehdyssä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksessa hiiren korvikemolekyylillä läpäisi istukan eikä aiheuttanut alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Odotettua B- ja T-solujen vähenemistä havaittiin tiineillä hiirillä mutta sikiöihin kohdistuneita hematologisia vaikutuksia ei arvioitu.

Ei ole olemassa tietoja blinatumomabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Blinatumomabia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

Valmisteen farmakologisten ominaisuuksien vuoksi sikiöaikainen altistuminen voi aiheuttaa vastasyntyneille B-solujen niukkuutta. Siksi vastasyntyneiden B-solumäärää on seurattava, ja rokotukset eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla voidaan aloittaa vasta, kun lapsen B-solumäärä on korjautunut (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö blinatumomabi tai erittyvätkö sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Valmisteen farmakologisten ominaisuuksien perusteella imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi on varmuuden vuoksi pidättäydyttävä imettämisestä blinatumomabihoidon aikana ja vähintään 48 tuntia hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia blinatumomabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty. Uros- tai naarashiirten lisääntymiselimiin kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu hiiren korvikemolekyylillä tehdyissä 13 viikon toksisuustutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Blinatumomabilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sekavuutta ja ajan ja paikan tajun hämärtymistä, koordinaatio- ja tasapainohäiriöitä, kouristuskohtauksia ja tajunnan häiriöitä voi esiintyä (ks. kohta 4.4). Koska neurologiset tapahtumat ovat mahdollisia, blinatumomabia saavien potilaiden on pidättäydyttävä ajamasta ja tekemästä riskialttiita työtehtäviä ja toimintoja, kuten raskaiden tai vaarallisten koneiden ajamista tai käyttöä, sinä aikana, kun heille annetaan blinatumomabia. Potilaille on kerrottava, että heillä voi esiintyä neurologisia oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Tässä kohdassa kuvattuja haittavaikutuksia on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli pre-B-ALL (N = 1 045).

Vakavimpia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä blinatumomabihoidon aikana, ovat: infektiot (22,6 %), neurologiset tapahtumat (12,2 %), neutropenia / kuumeinen neutropenia (9,1 %), sytokiinioreyhtymä (2,7 %) ja tuumorilyysioireyhtymä (0,8 %).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat: kuume (70,8 %), määrittämättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (41,4 %), infuusioon liittyvät reaktiot (33,4 %), päänsärky (32,7 %), pahoinvointi (23,9 %), anemia (23,3 %), trombosytopenia (21,6 %), edeema (21,4 %), neutropenia (20,8 %), kuumeinen neutropenia (20,4 %), ripuli (19,7 %), oksentaminen (19,0 %), ihottuma (18,0 %), kohonneet maksaentsyymiarvot (17,2 %), yskä (15,0 %), bakteeri-infektiot (14,1 %), vapina (14,1 %), sytokiinioireyhtymä (13,8 %), leukopenia (13,8 %), ummetus (13,5 %), alentuneet immunoglobuliiniarvot (13,4 %), virusinfektiot (13,3 %), hypotensio (13,0 %), selkäkipu (12,5 %), vilunväristykset (11,7 %), vatsakipu (10,6 %), takykardia (10,6 %), unettomuus (10,4 %), raajakipu (10,1 %) ja sieni-infektiot (9,6 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokat määritettiin niiden haittavaikutusten vakioimattomien ilmaantuvuuslukujen perusteella, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli pre-B-ALL (N = 1 045). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infektiot	Bakteeri-infektiot ^{a, b} Virusinfektiot ^{a, b} Infektiot – patogeenia ei määritelty ^{a, b}	Sepsis Keuhkokuume Sieni-infektiot ^{a, b}	
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia Anemia ¹ Neutropenia ² Trombosytopenia ³ Leukopenia ⁴	Leukosytoosi ⁵ Lymfopenia ⁶	Lymfadenopatia Hemofagosyyttinen histiosytoosi
Immuunijärjestelmä	Sytokiinioireyhtymä ^a	Yliherkkyys	Sytokiinimyrsky
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Tuumorilyysi-oireyhtymä	
Psyykkiset häiriöt ^a	Unettomuus	Sekavuustila Ajan ja paikan tajun hämärtyminen	
Hermosto ^a	Päänsärky Vapina	Enkefalopatia Afasia Parestesiat Kouristuskohtaus Kognitiivinen häiriö Muistin heikkeneminen Huimaus Uneliaisuus Heikentynyt tuntoaisti Aivohermosairaus ^b Ataksia	Puhehäiriö
Sydän	Takykardia ⁷		
Verisuonisto	Hypotensio ⁸ Hypertensio ⁹	Kasvojen ja kaulan punoitus	Kapillaarivuoto-oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Limaa tuottava yskä Hengitysvajaus Hengityksen vinkuminen	Rasitushengenahdistus Äkillinen hengitysvajaus

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli Oksentelu Ummetus Vatsakipu		Haimatulehdus ^a
Maksa ja sappi		Hyperbilirubinemia ^{a, 10}	
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma ¹¹		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Raajakipu	Luukipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume ¹² Vilunväristykset Turvotus (edeema) ¹³	Rintakipu ¹⁴ Kipu	
Tutkimukset	Kohonneet maksaentsyymiarvot ^{a, 15} Alentuneet immunoglobuliiniarvot ¹⁶	Painon nousu Kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo	
Vammat ja myrkytykset	Infuusioon liittyvät reaktiot ¹⁷		

^a Lisätietoja on kohdassa Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

^b MedDRA-järjestelmän ylempään tason ryhmäterminit (high level group terms) (MedDRA versio 23.0).

Samaa lääketieteellistä käsitettä tai tilaa kuvaavat haittatapahtumat on yhdistetty ja raportoitu yhtenä haittavaikutuksena yllä olevassa taulukossa. Kuhunkin haittavaikutukseen sisältyvät termit luetellaan seuraavassa:

¹ Anemia kattaa termit anemia ja pienentynyt hemoglobiinipitoisuus.

² Neutropenia kattaa termit neutropenia ja pienentynyt neutrofiilimäärä.

³ Trombosytopenia kattaa termit pienentynyt verihiutalemäärä ja trombosytopenia.

⁴ Leukopenia kattaa termit leukopenia ja pienentynyt veren valkosolumäärä.

⁵ Leukosytoosi kattaa termit leukosytoosi ja suurentunut veren valkosolumäärä.

⁶ Lymfopenia kattaa termit pienentynyt lymfosyyttimäärä ja lymfopenia.

⁷ Takykardia kattaa termit sinustakykardia, supraventrikulaarinen takykardia, takykardia, eteistakykardia ja kammiotakykardia.

⁸ Hypotensio kattaa termit alentunut verenpaine ja hypotensio.

⁹ Hypertensio kattaa termit kohonnut verenpaine ja hypertensio.

¹⁰ Hyperbilirubinemia kattaa termit kohonnut veren bilirubiiniarvo ja hyperbilirubinemia.

¹¹ Ihottuma kattaa termit ihon punoitus, ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, katetrikohdan ihottuma, pustulaarinen ihottuma, sukupuolielinten ihottuma, papulaarinen ihottuma ja rakkulainen ihottuma.

¹² Kuume kattaa termit kohonnut ruumiinlämpö ja kuume.

¹³ Turvotus (edeema) kattaa termit luuydinturvotus, periorbitaalinen turvotus, silmäluomiturvotus, silmien turvotus, huulten turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, yleistynyt turvotus, turvotus/edeema, perifeerinen turvotus/edeema, infuusioikohdan turvotus, turvonut munuainen, kivespussiturvotus, sukupuolielinten turvotus, keuhkopöhö, kurkunpään turvotus, angioedeema, suun ympäräyksen turvotus ja imunesteturvotus.

¹⁴ Rintakipu kattaa termit epämiellyttävä tuntemus rintakehässä, rintakipu, luu- ja lihasperäinen rintakipu ja muu kuin sydänperäinen rintakipu.

¹⁵ Kohonneet maksaentsyymiarvot kattaa termit kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut gamma-glutamylitransferaasiarvo, kohonnut maksaentsyymiarvo, kohonneet maksan toimintakokeen arvot ja kohonneet aminotransferaasiarvot.

¹⁶ Alentuneet immunoglobuliiniarvot kattaa termit immunoglobuliini G:n alentunut pitoisuus, immunoglobuliini A:n alentunut pitoisuus, immunoglobuliini M:n alentunut pitoisuus, globuliinien alentuneet pitoisuudet, hypogammaglobulinemia, hypoglobulinemia ja immunoglobuliinien alentuneet pitoisuudet veressä.

¹⁷ Infuusioon liittyvät reaktiot on yhteistermi, joka kattaa termin infuusioon liittyvä reaktio ja seuraavat tapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion ensimmäisten 48 tunnin aikana, ja tapahtuma kesti enintään 2 vuorokautta: kuume, sytokiinioireyhtymä, hypotensio, lihaskipu, akuutti munuaisvaurio, hypertensio, ihottuma, tiheä hengitys (takypnea), kasvojen turvotus, kasvoedeema ja punoittava ihottuma.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Neurologiset tapahtumat

Kolmannen vaiheen satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (N = 267) ja toisen vaiheen yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa (N = 189) 66,0 prosentilla Blincyto-hoitoa saaneista potilaista, joilla oli Philadelphia-kromosominegatiivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL, esiintyi yksi tai useampia neurologisia haittavaikutuksia (psykykkiset häiriöt mukaan lukien), pääasiassa keskushermostovaikutuksia. Vakavia neurologisia haittavaikutuksia esiintyi 11,6 prosentilla ja ≥ 3 . asteen neurologisia haittavaikutuksia 12,1 prosentilla potilaista, ja näistä yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia, vapina, afasia ja sekavuustila. Suurin osa (80,5 %) neurologisista tapahtumista oli kliinisesti korjautuvia, ja ne hävisivät, kun Blincyto-hoito keskeytettiin. Ensimmäinen tapahtuma ilmaantui keskimäärin 2 ensimmäisen hoitoviikon aikana (mediaaniaika). Aikaisemmassa toisen vaiheen yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa on raportoitu yksi kuolemaan johtanut enkefalopatiatapaus.

Neurologisia tapahtumia raportoitiin 62,2 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiitivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (N = 45). Sekä vakavia että ≥ 3 . asteen neurologisia tapahtumia raportoitiin 13,3 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiitivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL.

Neurologisia tapahtumia raportoitiin 71,5 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL (N = 137), ja 22,6 prosentilla potilaista ilmeni vakavia tapahtumia. ≥ 3 . asteen tapahtumia raportoitiin 16,1 prosentilla ja ≥ 4 . asteen tapahtumia 2,2 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL.

Lisätietoja neurologisten tapahtumien kliinisestä hoidosta on kohdassa 4.4.

Infektiot

Hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita (vaikeusasteluokka ≥ 4) virus-, bakteri- ja sieninfektioita on raportoitu Blincyto-hoitoa saavilla potilailla. Lisäksi toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa on havaittu virusinfektioiden (esim. polyoomaviruksen (BK)) uudelleenaktivoitumista Philadelphia-kromosominegatiivista, uusiutunutta tai refraktaarista pre-B-ALL:ää sairastavilla aikuisilla. Vakavia infektiota esiintyi enemmän niillä Philadelphia-kromosominegatiivista, uusiutunutta tai refraktaarista pre-B-ALL:ää sairastavilla potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa oli 2, kuin potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli < 2 . Lisätietoja infektioiden kliinisestä hoidosta on kohdassa 4.4.

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää ilmeni 14,7 prosentilla Philadelphia-kromosominegatiivista uusiutunutta tai refraktaarista pre-B-ALL:ää sairastavista potilaista, jotka saivat Blincyto-hoitoa kolmannen vaiheen satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (N = 267) ja toisen vaiheen yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa (N = 189). Vakavia sytokiinioireyhtymään liittyviä reaktioita raportoitiin 2,4 prosentilla, ja mediaaniaika niiden ilmaantumiseen oli 2 vuorokautta.

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 8,9 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiitivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (N = 45), ja 2,2 prosentilla potilaista ilmeni vakavia tapahtumia. ≥ 3 . tai ≥ 4 . asteen tapahtumia ei raportoitu.

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 2,9 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL (N = 137). Sekä 3. asteen tapahtumia että vakavia tapahtumia raportoitiin 1,5 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL; ≥ 4 . asteen tapahtumia ei raportoitu.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä todettiin yhdellä potilaalla toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli Philadelphia-kromosominegatiivinen uusiutunut tai refraktaarinen

pre-B-ALL, sekä yhdellä potilaalla toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL. Kapillaarivuoto-oireyhtymää ei todettu lainkaan toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiitivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL.

Lisätietoja sytokiinioireyhtymän kliinisestä hoidosta on kohdassa 4.4.

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen

Kohonneita maksaentsyymiarvoja ja niihin liittyviä löydöksiä/oireita raportoitiin 22,4 prosentilla Philadelphia-kromosominegatiivista uusiutunutta tai refraktaarista pre-B-ALL:ää sairastavista potilaista, jotka saivat Blincyto-hoitoa kolmannen vaiheen satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (N = 267) ja toisen vaiheen yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa (N = 189). Potilaista 1,5 prosentilla esiintyi vakavia ja 13,6 prosentilla ≥ 3 . asteen hättävää vaikutuksia (kuten kohonneita ALAT-arvoja, kohonneita ASAT-arvoja ja kohonneita veren bilirubiiniarvoja). Mediaaniaika ensimmäisen tapahtuman ilmaantumiseen oli 4 vuorokautta Blincyto-hoidon aloittamisesta.

Maksaentsyymiarvojen kohoamista raportoitiin 17,8 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiitivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (N = 45), ja 2,2 prosentilla potilaista ilmeni vakavia tapahtumia. ≥ 3 . asteen tapahtumia raportoitiin 13,3 prosentilla ja ≥ 4 . asteen tapahtumia 6,7 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiitivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL.

Maksaentsyymiarvojen kohoamista raportoitiin 12,4 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL (N = 137). ≥ 3 . asteen tapahtumia raportoitiin 8,0 prosentilla ja ≥ 4 . asteen tapahtumia 4,4 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL.

Maksavaikutukset ovat yleensä olleet lyhytkestoisia, ja ne ovat korjautuneet usein nopeasti, vaikka Blincyto-hoitoa on jatkettu keskeytyksettä.

Lisätietoja kohonneiden maksaentsyymiarvojen kliinisestä hoidosta on kohdassa 4.4.

Haimatulehdus

Hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita haimatulehduksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Blincyto-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen. Mediaaniaika haimatulehduksen ilmaantumiseen oli 7,5 vuorokautta. Lisätietoja haimatulehduksen kliinisestä hoidosta on kohdassa 4.4.

Leukoencefalopatia ja etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia

Leukoencefalopatiaa on raportoitu. Potilailla, joiden aivojen magneettikuvaus- tai tietokonetomografialöydökset viittasivat leukoencefalopatiaan, esiintyi samanaikaisesti vakavia hättävää vaikutuksia, joita olivat sekavuus, vapina, kognitiivinen häiriö, enkefalopatia ja kouristukset. Vaikka etenevän multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) kehittyminen on mahdollista, kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yhtään varmistettua PML-tapausta.

Pediatriset potilaat

Vaiheen I/II yhden hoitohaaran annostusarviointitutkimuksessa (MT103-205) on arvioitu Blincytoa lapsipotilaiden uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoidossa. Tutkimukseen osallistui 70 lapsipotilasta (iältään 7 kk–17 vuotta), jotka saivat suositellun Blincyto-annostuksen.

Yleisimpiä vakavia hättävää vaikutuksia olivat kuume (11,4 %), kuumeinen neutropenia (11,4 %), sytokiinioireyhtymä (5,7 %), sepsis (4,3 %), laitteeseen liittyvä infektio (4,3 %), yliannostus (4,3 %), kouristukset (2,9 %), hengitysvajaus (2,9 %), hypoksia (2,9 %), keuhkokuume (2,9 %) ja monielin häiriö (2,9 %).

Blincyto-hoidon haittavaikutukset olivat lapsipotilailla samantyyppisiä kuin on havaittu aikuispotilailla. Aikuisiin verrattuna lapsipotilailla havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia (ero $\geq 10\%$): anemia, trombosytopenia, leukopenia, kuume, infuusioon liittyvät reaktiot, painon nousu ja hypertensio.

Haittavaikutukset ja niiden yleisyys olivat samantyyppisiä kaikissa lapsipotilasryhmissä (sukupuoli, ikä ja maantieteellinen alue).

Tutkimuksessa MT103-205 sattui yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama kuolemantapaus hengenvaarallisen sytokiinioireyhtymän ja tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä, kun annos oli suurempi kuin suositeltu annos, ks. kohta 4.4.

Blincytoa on myös arvioitu vaiheen III satunnaistetussa ja kontrolloidussa avoimessa tutkimuksessa (20120215) lapsipotilaiden ensimmäistä kertaa uusiutuneen korkean riskin pre-B-ALL:n hoidossa. Tutkimukseen osallistui 54 potilasta (iältään 1–18 vuotta), jotka saivat ensimmäistä kertaa uusiutuneen korkean riskin pre-B-ALL:n hoitoon suositellun Blincyto-annostuksen. Tutkimuksessa 20120215 Blincyton turvallisuusprofiili oli vastaava kuin tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL.

Muut erityisryhmät

Blincytoista on vain vähän kokemuksia ≥ 75 -vuotiaiden potilaiden hoidossa. Blincyton turvallisuus oli iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla yleisesti samanlainen kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäät potilaat saattavat kuitenkin olla alttiimpia vakaville neurologisille tapahtumille, kuten kognitiiviselle häiriölle, enkefalopatialle ja sekavuudelle.

Blincyto-hoitoa saavilla iäkkäillä potilailla, joilla on MRD-positiivinen ALL, hypogammaglobulinemian riski saattaa olla suurentunut nuorempiin potilaisiin verrattuna. Suositellaan, että iäkkäiden potilaiden immunoglobuliiniarvoja seurataan Blincyto-hoidon aikana.

Blincyton turvallisuutta ei ole tutkittu vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Immunogeenisuus

Blincyto-hoitoa saaneiden aikuisten ALL-potilaiden kliinisissä tutkimuksissa alle 2 prosentilla potilaista todettiin blinatumomabin vasta-aineita. Niistä potilaista, joille kehittyi blinatumomabin vasta-aineita, suurimmalla osalla esiintyi neutraloivaa aktiivisuutta *in vitro* osoittavia vasta-aineita. Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu blinatumomabin vasta-aineita lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen ALL ja joita hoidettiin blinatumomabilla.

Vasta-aineiden muodostuminen blinatumomabille saattaa vaikuttaa Blincyton farmakokinetiikkaan.

Kaiken kaikkiaan kliininen kokonaisnäyttö tukee löydöstä, että blinatumomabin vasta-aineilla ei näyttäisi olevan kliinistä vaikutusta Blincyton turvallisuuteen tai tehoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksia on havaittu, ja yksi potilas sai Blincyton suositellun hoitoannoksen 133-kertaisena lyhyen ajan kuluessa. Yliannosten aiheuttamat haittavaikutukset vastasivat suositeltujen hoitoannosten

yhteydessä havaittuja reaktioita, ja niitä olivat kuume, vapinat ja päänsärky. Yliannostapauksessa infuusio on keskeytettävä ja potilaan tilaa on seurattava. Blincyton uudelleenaloittamista oikealla hoitoannoksella on harkittava, kun kaikki haittavaikutukset ovat hävinneet, kuitenkin aikaisintaan 12 tunnin kuluttua infuusion keskeyttämisestä (ks. kohta 4.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX07.

Vaikutusmekanismi

Blinatumomabi on kaksoisspesifinen T-solun kytkävä molekyyli, joka sitoutuu spesifisesti B-solulinjan solujen pinnalla ilmentyvään CD19-antigeeniin ja T-solujen pinnalla ilmentyvään CD3-antigeeniin. Se aktivoi endogeeniset T-solut kytkemällä T-solureseptorikompleksin (TCR) CD3-antigeenin ja hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten B-solujen CD19-antigeenin toisiinsa. Blinatumomabi-immunoterapian syöpäsoluja tuhoava vaikutus ei ole riippuvainen tiettyä T-solureseptoria ilmentävistä T-soluista eikä syöpäsolujen esittelemistä peptidiantigeneista, vaan se on luonteeltaan polyklonaalinen ja riippumaton kohdesolun pinnan HLA-molekyyleistä. Blinatumomabin vaikutuksesta T-solun ja kasvainsolun väliin muodostuu sytolyttinen liitos, ja tämän seurauksena vapautuu proteolyttisiä entsyymejä, jotka tuhoavat sekä proliferoivat että lepäävät kohdesolut. Blinatumomabi aiheuttaa ohimenevää solun adheesiomolekyylien lisääntymistä, sytolyttisten proteiinien muodostumista, inflammatoristen sytokiinien vapautumista ja T-solujen proliferaatiota ja johtaa CD19-positiivisten solujen tuhoutumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkituilla potilailla havaittiin yhdenmukainen immunofarmakodynaaminen vaste. Neljä viikkoa kestäneen jatkuvan infuusion aikana farmakodynaamisen vasteen tyypillisiä piirteitä olivat T-solujen aktivaatio ja alkuvaiheen uudelleenjakautuminen, perifeeristen B-solujen nopea väheneminen ja sytokiinien ohimenevä lisääntyminen.

Perifeeristen T-solujen uudelleenjakautumista (eli T-solujen kiinnittymistä verisuonten endoteeliin ja/tai siirtymistä kudoksiin) esiintyi blinatumomabi-infuusion aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. T-solumäärät pienenivät aluksi 1–2 vuorokauden aikana ja palautuivat sitten lähtötasolle 7–14 vuorokauden kuluessa suurimmalla osalla potilaista. Muutamilla potilailla T-solumäärä nousi lähtötason yläpuolelle (T-solujen monistuminen).

Suurimmalla osalla potilaista perifeeristen B-solujen määrä pieneni nopeasti havaitsemisrajan alapuolelle hoidon aikana, kun annos oli ≥ 5 mikrog/m²/vrk tai ≥ 9 mikrog/vrk. Perifeerisen veren B-solumäärän ei havaittu palautuvan 2 viikon hoitotauon aikana hoitajaksojen välillä. Epätäydellistä B-solujen vähenemistä on esiintynyt annostasoilla 0,5 mikrog/m²/vrk ja 1,5 mikrog/m²/vrk ja muutamilla suurempia annoksia saaneilla potilailla, jotka eivät saavuttaneet hoitovastetta.

Perifeerisiä lymfosyyttejä ei mitattu lapsipotilaista.

Sytokiinien IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ja IFN- γ pitoisuudet määritettiin, ja eniten koholla olivat IL-6, IL-10 ja IFN- γ . Ohimenevää sytokiinipitoisuuksien nousua havaittiin 2 ensimmäisen vuorokauden aikana blinatumomabi-infuusion aloittamisen jälkeen. Kohonneet sytokiinipitoisuudet palautuivat lähtötasolle 24–48 tunnin kuluessa infuusion aikana. Myöhempien hoitajaksojen yhteydessä sytokiinipitoisuuksien nousu oli harvinaisempaa ja lievempää kuin ensimmäisen hoitajakson 48 ensimmäisen tunnin aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Philadelphia-kromosominegatiivinen, uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL

Jäljempänä kuvatuissa toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa Blincyto-hoitoa annettiin yhteensä 456:lle vähintään 18-vuotiaalle potilaalle, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL.

Kolmannen vaiheen satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (TOWER) arvioitiin Blincyton turvallisuutta ja tehoa tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon verrattuna. Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli ≤ 2 ja joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL ($> 5\%$ blastisoluja luuytimessä ja joko uusiutuminen milloin tahansa allogeenisen kantasolusiirron jälkeen, hoitamaton ensimmäinen uusiutuminen, kun ensimmäisen remission kesto < 12 kuukautta tai tehoton viimeinen hoito).

Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 2:1 ryhmiin, jotka saivat Blincyto-hoitoa tai jotakin neljästä etukäteen määritellystä, tutkijan valitsemasta tavanomaisesta solunsalpaajapohjaisesta hoito-ohjelmasta. Satunnaistaminen ositettiin iän (< 35 vuotta tai ≥ 35 vuotta), aikaisemman salvage-hoidon (kyllä tai ei) ja aikaisemman allogeenisen kantasolusiirron (kyllä tai ei) mukaan suostumuksen ajankohtana arvioituna. Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat samankaltaiset molemmissa hoitohaaroissa (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa (TOWER)

Ominaisuus	Blincyto (N = 271)	Tavanomainen solunsalpaajahoito (N = 134)
Ikä		
Mediaani, vuotta (min, max)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Keskiarvo, vuotta (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 vuotta, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Aikaisempi salvage-hoito	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)
Aikaisempi allogeeninen kantasolusiirto	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Hoito tehoton, n (%)		
Ensisijainen hoito tehoton	46 (17,0)	27 (20,1)
Salvage-hoito tehoton	87 (32,1)	34 (25,4)
Keskuslaboratoriossa / paikallisesti määritettyjen luuytimen blastien maksimimäärä, n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

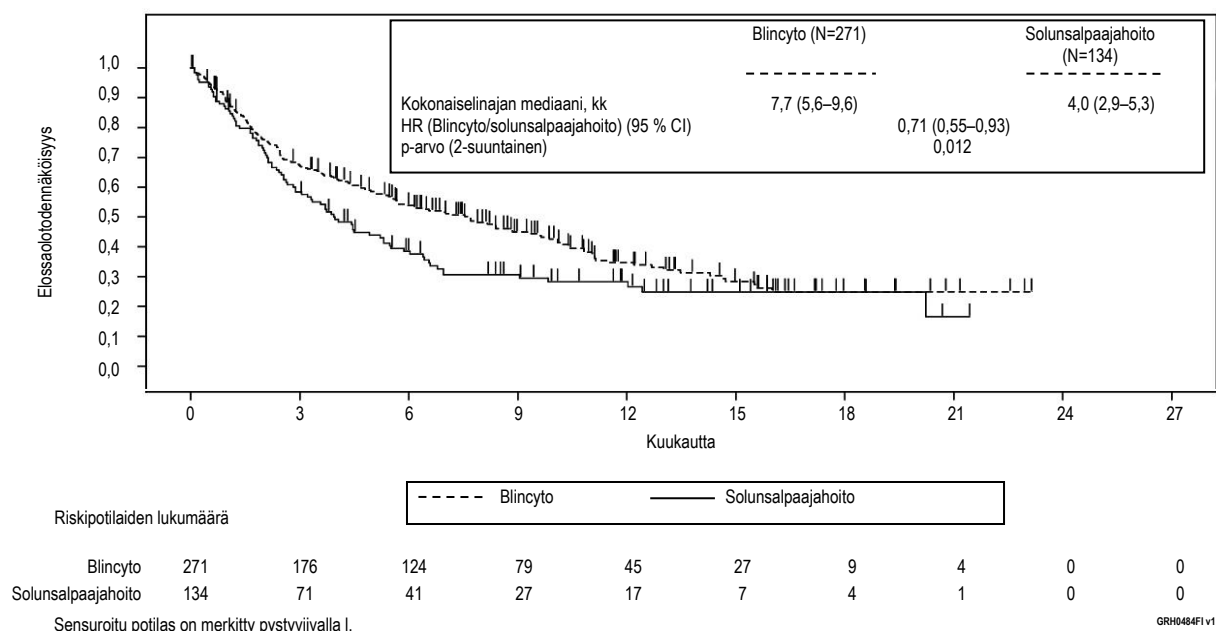
Blincyto annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon. Ensimmäisessä hoitajaksoissa aloitusannos oli 9 mikrog/vrk ensimmäisen viikon ajan, jonka jälkeen annos nostettiin 28 mikrog:aan/vrk kolmen viikon ajaksi. Toisen ja myöhempien hoitajaksojen aikana tavoiteannosta 28 mikrog/vrk annettiin jokaisen jakson ensimmäisestä päivästä alkaen. Annoksen säätäminen oli mahdollista, jos haittavaikutuksia ilmaantui. Blincyto-hoitoa saaneilla 267 potilaalla kokonaisten hoitajaksojen lukumäärän keskiarvo oli 2,0, ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneilla 109 potilaalla hoitajaksojen lukumäärän keskiarvo oli 1,3.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS). Kokonaiselinajan mediaani oli 4,0 kuukautta (95 % CI: 2,9–5,3) tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneessa haarassa ja 7,7 kuukautta

(95 % CI: 5,6–9,6) Blincytoa saaneessa haarassa. Hoitohaarojen välinen vaarasuhde (HR) (95 % CI) oli 0,71 (0,55–0,93) Blincyton hyväksi, mikä osoitti, että riski oli pienentynyt 29 % Blincytoa saaneessa haarassa (p-arvo = 0,012 (ositettu logrank-testi)), ks. kuva 1. Kokonaiselinajatulokset olivat yhdenmukaiset osituksessa käytettyjen tekijöiden mukaisissa alaryhmissä.

Tulokset olivat yhdenmukaiset, kun kantasolusiirron ajankohtaa käytettiin sensurointiin: kokonaiselinajan mediaani sensuroituna kantasolusiirron ajankohtana oli 6,9 kuukautta (95 % CI: 5,3–8,8) Blincyto-ryhmässä ja 3,9 kuukautta (95 % CI: 2,8–4,9) tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (HR 0,66; 95 % CI: 0,50–0,88; p-arvo = 0,004). Kuolleisuus oli allogeenisen kantasolusiirron jälkeen kaikkien niiden hoitovasteen saaneiden potilaiden ryhmässä, jotka eivät saaneet leukemiahoitoa, Blincyto-ryhmässä 10/38 (26,3 %; 95 % CI: 13,4–43,1) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 3/12 (25 %; 95 % CI: 5,5–57,2). Vastaavat kuolleisuusluvut 100 vuorokauden kuluttua allogeenisestä kantasolusiirrosta olivat Blincyto-ryhmässä 4/38 (12,4 %; 95 % CI: 4,8–29,9 %) ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 0/12 (0 %; 95 % CI ei arvioitavissa). Taulukossa 4 on tiivistelmä tutkimuksen muihin tärkeisiin päätetapahtumiin perustuvista tehoa kuvaavista tuloksista.

Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja kokonaiselinajasta



Taulukko 4. Tehoa mittaavat tulokset ≥ 18 -vuotiailla potilailla, joilla oli Philadelphia-kromosominegatiivinen, uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (TOWER)

	Blincyto (N = 271)	Tavanomainen solunsalpaajahoito (N = 134)
Täydellinen remissio (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95 % CI]	119 (43,9) (37,9–50,0)	33 (24,6) (17,6–32,8)
Hoitojen välinen ero [95 % CI]	19,3 (9,9–28,7)	
p-arvo	< 0,001	
CR, n (%) [95 % CI]	91 (33,6) (28,0–39,5)	21 (15,7) (10,0–23,0)
Hoitojen välinen ero [95 % CI]	17,9 (9,6–26,2)	
p-arvo	< 0,001	
Elinaika ilman tapahtumia^d		
6 kuukauden estimaatti, % [95 % CI]	30,7 (25,0–36,5)	12,5 (7,2–19,2)
18 kuukauden estimaatti, % [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)	Tavanomainen solunsalpaajahoito (N = 134)
Hematologisen vasteen kesto		
Mediaaniaika tapahtumaan [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-vaste CR/CRh*/CRi-remissioryhmässä		
Potilailla, joille MRD-arviointi voitiin tehdä (%) [95% CI] ^f	74/97 (76,3) (66,6–84,3)	16/33 (48,5) (30,8–66,5)
MRD-vasteen kesto		
Mediaaniaika tapahtumaan [95 % CI]		
	4,5 kuukautta (3,6–9,0)	3,8 kuukautta (1,9–19,0)
Allogeeninen kantasolusiirto lähtötilanteen jälkeen, n (%)		
Kaikki potilaat	65 (24)	32 (23,9)
Hematologisen vasteen saaneet (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Aika allogeneiseen kantasolusiirtoon – kaikki siirron saaneet potilaat		
Mediaaniaika tapahtumaan (vaihteluväli)	3,7 kuukautta (3,0–5,3) (N = 65)	3,1 kuukautta (2,6–4,3) (N = 32)
Aika allogeneiseen kantasolusiirtoon – CR/CRh*/CRi-vasteen saaneet		
Mediaaniaika tapahtumaan [95 % CI] (KM-estimaatti)	11,3 kuukautta (5,2 – ei arvioitavissa) (N = 119)	3,6 kuukautta (2,3–7,2) (N = 33)
Kuolleisuus 100 vuorokauden aikana allogeneisen kantasolusiirron jälkeen		
n/N (%), [95 % CI]	4/38, 12,4 % (4,8–29,9)	0/12, 0,0 % (0,0–ei arvioitavissa)

^a Täydellisen remission (CR) kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien täydellinen palautuminen (trombosyytit > 100 000/mikrolitra ja absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] > 1 000/mikrolitra).

^b CRh*-remission (täydellinen remissio mutta vain osittainen hematologinen palautuminen) kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien osittainen palautuminen (trombosyytit > 50 000/mikrolitra ja ANC > 500/mikrolitra).

^c CRi-remission (täydellinen remissio mutta epätäydellinen hematologinen palautuminen) kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien epätäydellinen palautuminen (trombosyytit > 100 000/mikrolitra tai ANC > 1 000/mikrolitra).

^d Elinäika ilman tapahtumia (EFS) laskettiin satunnaistamisajankohdasta siihen päivään, jolloin arvioinnissa todettiin taudin uusiutuminen CR/CRh*/CRi-remission saavuttamisen jälkeen tai kuolema, sen mukaan, kumpi tulee ensiksi. Ellei potilas saavuta CR/CRh*/CRi-remissiota 12 viikon kuluessa hoidon alkamisesta, hoidon katsotaan epäonnistuneen, ja elinajaksi ilman tapahtumia (EFS) merkitään 1 vuorokausi.

^e MRD-vasteen (minimaalisen jäännöstaudin) kriteeri oli: polymeerasiketjureaktiolla (PCR) tai virtausytometrialla määritetty MRD < 1 × 10⁻⁴.

^f Potilaat, jotka saavuttivat CR/CRh*/CRi-remission ja joilla oli arvioitavissa oleva MRD-määritystulos lähtötilanteen jälkeen.

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Tässä avoimessa tutkimuksessa potilaiden raportoimaa terveyteen liittyvää elämänlaatua (Health related quality of life (HRQoL)) mitattiin EORTC QLQ-C30-asteikolla (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30).

Post hoc -herkkyyksanalyysissä Blincyto viivästytti johdonmukaisesti terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävää huononemista (≥ 10 pisteen huononeminen lähtötasosta) tavanomaiseen hoitoon verrattuna yleisen terveydentilan osiossa [mediaani, Blincyto 8,1 kuukautta, tavanomainen hoito 1,0 kuukautta; HR = 0,60 (95 % CI = 0,42–0,85)], toiminta-asteikoissa, oireasteikoissa ja yksittäisissä kohdissa. Koska terveyteen liittyvän elämänlaadun tulokset perustuvat post hoc -herkkyyksanalyysiin, tuloksia on tulkittava varoen.

Blincytoa arvioitiin myös toisen vaiheen avoimessa yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa (MT103-211) 189 potilaalla. Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli Philadelphia-kromosominegatiivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (uusiutunut ≤ 12 kuukautta kestäneen ensimmäisen remission jälkeen ensimmäisen salvage-hoidon aikana tai uusiutunut tai refraktaarinen ensimmäisen salvage-hoidon jälkeen tai uusiutunut 12 kuukauden kuluessa allogeenisestä kantasolusiirrosta, ja blastisolujen osuus luuytimessä oli ≥ 10 %).

Esilääkitys, Blincyto-annos hoitojaksoa kohti ja antoreitti olivat samat kuin kolmannen vaiheen tutkimuksessa. Potilaat saivat Blincyto-hoidon aloittamista edeltävän viikon aikana esilääkityksenä pakollisen aivo-selkäydinnesteprofylaksin, joka koostui laitoskohtaisten tai kansallisten hoitosuosituksen mukaisesta intratekaalisesta hoito-ohjelmasta. Blincyto annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon. Ensimmäisessä hoitojaksossa aloitusannos oli 9 mikrog/vrk ensimmäisen viikon ajan, jonka jälkeen annos nostettiin 28 mikrog:aan/vrk kolmen viikon ajaksi. Tätä tavoiteannosta 28 mikrog/vrk annettiin toisen ja myöhempien hoitojaksojen aikana jokaisen jakson ensimmäisestä päivästä alkaen. Annosta voitiin säätää, jos haittavaikutuksia ilmaantui. Hoitoa saaneeseen potilasjoukkoon kuului 189 potilasta, jotka saivat vähintään yhden Blincyto-infuusion. Hoitojaksojen lukumäärä potilasta kohti oli 1,6 (keskiarvo). Jos Blincyto-hoidolla oli saavutettu hoitovaste mutta tauti oli myöhemmin uusiutunut, potilaalla oli mahdollisuus saada uusi Blincyto-hoito. Hoitoa saaneiden potilaiden mediaani-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli: 18–79 vuotta; 25 potilasta oli ≥ 65 -vuotiaita), 189 potilaasta 64 (33,9 %) oli saanut kantasolusiirron ennen Blincyto-hoitoa ja 189 potilaasta 32 (16,9 %) oli saanut aikaisemmin enemmän kuin kaksi salvage-hoitoa.

Ensisijainen päätapahtuma oli täydellisen remission / täydellisen remission mutta vain osittaisen hematologisen palautumisen (CR/CRh*) saavuttaneiden potilaiden osuus kahden Blincyto-hoitojakson kuluessa. CR/CRh*-remission saavutti kahden ensimmäisen hoitojakson aikana 81 potilasta 189:stä (42,9 %), ja suurin osa hoitovasteista (64/81) saavutettiin yhden hoitojakson kuluessa. Iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaiden) potilaiden ryhmässä 11 potilasta 25:stä (44,0 %) saavutti CR/CRh*-remission kahden ensimmäisen hoitojakson kuluessa (ks. kohdasta 4.8 tietoa hoidon turvallisuudesta iäkkäiden potilaiden hoidossa). Neljä potilasta saavutti täydellisen remission (CR) vakautushoitojaksojen aikana, joten täydellisen remission saavuttaneiden kumulatiivinen osuus oli 35,4 % (67/189; 95 % CI: 28,6–42,7 %). Allogeeninen kantasolusiirto tehtiin 189 potilaasta 32:lle (17 %) Blincyto-hoidolla saavutetun CR/CRh*-remission aikana (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Tehoa mittaavat tulokset ≥ 18 -vuotiailla potilailla, joilla oli Philadelphia-kromosominegatiivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (MT103-211)

	n (%) n = 189	95 % CI
Täydellinen remissio (CR) ¹ / Täydellinen remissio mutta vain osittainen hematologinen palautuminen (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 %]
Hypoplastinen tai aplastinen luuydin, ei blasteja ³	17 (9,0 %)	[5,3–14,0 %]
Osittainen remissio ⁴	5 (2,6 %)	[0,9–6,1 %]
CR/CRh*-potilaiden elinaika ilman taudin uusiutumista ⁵ (RFS)	5,9 kuukautta	[4,8–8,3 kuukautta]
Kokonaiselinaika	6,1 kuukautta	[4,2–7,5 kuukautta]

¹ Täydellisen remission (CR) kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien täydellinen palautuminen (trombosyytit $> 100\ 000$ /mikrolitra ja absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] $> 1\ 000$ /mikrolitra).

² CRh*:n kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien osittainen palautuminen (trombosyytit $> 50\ 000$ /mikrolitra ja ANC > 500 /mikrolitra).

³ Hypoplastinen tai aplastinen luuydin, ei blasteja: blastisolujen osuus luuytimen soluista $\leq 5\%$, ei tautiin viittaavia löydöksiä, perifeerisen veren solumäärien riittämätön palautuminen: trombosyytit $\leq 50\,000$ /mikrolitra ja/tai ANC ≤ 500 /mikrolitra.

⁴ Osittaisen remission kriteerinä oli blastisolujen osuus luuytimen soluista 6–25 % ja osuus pienentynyt lähtötasosta vähintään 50 %.

⁵ Taudin uusiutumiseksi katsottiin hematologinen relapsi (blastisolujen osuus luuytimen soluista yli 5 % täydellisen remission jälkeen) tai ekstramedullaarinen relapsi.

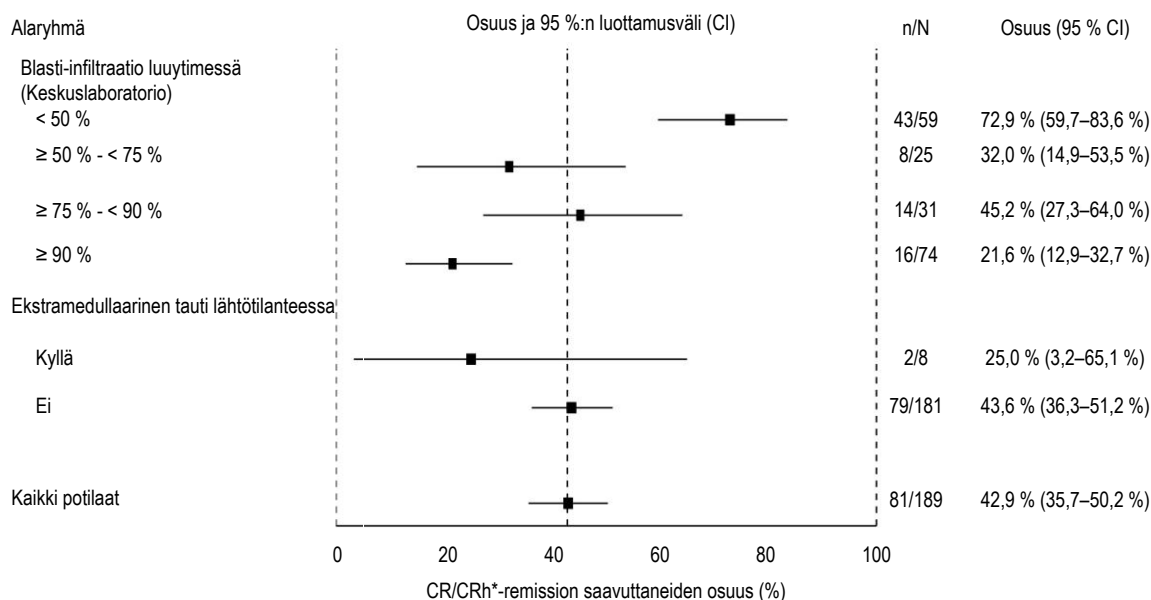
Etukäteen määritellyssä eksploraatiivisessa analyysissä CR/CRh*-remission saavuttaneista 73 potilaasta, joilla minimaalinen jäännöstauti (MRD) oli arvioitavissa, 60 potilaalla (82,2 %) todettiin vaste myös jäännöstaudin osalta (vasteen kriteerinä oli MRD $< 1 \times 10^{-4}$ polymeerasiketjureaktiolla (PCR) määritettynä).

Hoitovaste oli samanlainen aikaisemmin allogeenisen kantasolusiirron saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet kantasolusiirtoa, ja iäkkäillä potilailla samanlainen kuin nuoremmilla potilailla, eikä aikaisempien salvage-hoitolinjojen lukumäärällä näyttynyt olevan selvää vaikutusta remissio-osuuksiin.

Potilailla, joilla oli seulontavaiheessa ekstramedullaarinen tauti (vähintään yksi $\geq 1,5$ cm:n leesio) muualla kuin keskushermostossa tai kiveksissä (N = 8/189), kliininen vasteosuus oli pienempi (25 % [95 % CI: 3,2–65,1]) kuin potilailla, joilla ei ollut viitteitä ekstramedullaarisesta taudista (N = 181, 43,6 % [95 % CI: 36,3–51,2]) (ks. kuva 2).

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa suurin kasvaintaakka mitattuna blastisolujen osuudella luuytimessä ($\geq 90\%$), saavutettiin kuitenkin kliinisesti merkittävä vaste ja CR/CRh*-osuus oli 21,6 % (95 % CI: 12,9–32,7) (ks. kuva 2). Potilailla, joilla oli pieni kasvaintaakka ($< 50\%$), saatiin paras vaste Blincyto-hoidolle ja CR/CRh*-osuus heillä oli 72,9 % (95 % CI: 59,7–83,6).

Kuva 2. CR/CRh*-osuus 2 ensimmäisen hoitajakson aikana MT103-211-tutkimuksessa (primaarinen analyysijoukko) – Forest plot -diagrammi



n = 2 ensimmäisen hoitajakson aikana CR- tai CRh*-remission saavuttaneiden potilaiden lukumäärä kyseisessä alaryhmässä.

N = potilaiden kokonaismäärä kyseisessä alaryhmässä.

Tutkimustietoa on vain vähän potilaista, joilla pre-B-ALL:n ensimmäinen uusiutuminen tapahtui myöhään eli yli 12 kuukautta ensimmäisen remission jälkeen tai yli 12 kuukautta ensimmäisen remission aikana annetun kantasolusiirron jälkeen. Toisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa niistä potilaista, joilla taudin ensimmäinen uusiutuminen tapahtui myöhään yksittäisten tutkimusten

määritelmän mukaan, 88,9 % (8/9) saavutti CR/CRh*-remission kahden ensimmäisen hoitajakson aikana ja 62,5 % (6/9) saavutti vasteen myös MRD:n osalta ja 37,5 prosentille (3/9) tehtiin allogeeninen kantasolusiirto Blincyto-hoidon jälkeen. Kokonaiselinajan (OS) mediaani oli 17,7 kuukautta (95 % CI: 3,1 – ei arvioitavissa).

Kolmannen vaiheen satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (TOWER) siirron saaneista potilaista, joilla taudin ensimmäinen uusiutuminen tapahtui myöhään, 70 % (7/10) Blincyto-hoitoa saaneista ja 20 % (1/5) tavanomaista solunsalpaajahoidoa saaneista saavutti CR/CRh*-remission kahden ensimmäisen hoitajakson aikana. Vastaavasti 50 % (5/10) ja 0 % (0/5) saavutti MRD-vasteen ja 20 prosentille (2/10) ja 40 prosentille (2/5) tehtiin hoidon jälkeen allogeeninen kantasolusiirto. Kokonaiselinajan mediaani oli Blincyto-ryhmässä 15,6 kuukautta (95 % CI: 5,5 – ei arvioitavissa) ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon ryhmässä 5,3 kuukautta (95 % CI: 1,1 – ei arvioitavissa).

Philadelphia-kromosomiposiivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL aikuispotilailla

Blincyton turvallisuutta ja tehoa arvioitiin toisen vaiheen avoimessa yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa (ALCANTARA). Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiivinen pre-B-ALL. Tauti oli uusiutunut tai ei reagoinut vähintään yhteen toisen sukupolven tai uudempaan tyrosiinikinaasin estäjään (TKI) tai vaihtoehtoisesti potilaat eivät sietäneet toisen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjää ja eivät joko sietäneet imatinibimesylaattia tai se ei tehonnut.

Blincyto annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon. Ensimmäisessä hoitajaksoissa aloitusannos oli 9 mikrog/vrk ensimmäisen viikon ajan, jonka jälkeen annos nostettiin 28 mikrog:aan/vrk kolmen viikon ajaksi. Toisen ja myöhempien hoitajaksojen aikana annosta 28 mikrog/vrk annettiin jokaisen jakson ensimmäisestä päivästä alkaen. Annoksen säätäminen oli mahdollista, jos haittavaikutuksia ilmaantui. Hoitoa saaneeseen potilasjoukkoon kuului 45 potilasta, jotka saivat vähintään yhden Blincyto-infuusion, ja hoitajaksojen lukumäärän keskiarvo oli 2,2. (Ks. potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa taulukosta 6.)

Taulukko 6. Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa toisen vaiheen tutkimuksessa (ALCANTARA)

Ominaisuus	Blincyto (N = 45)
Ikä	
Mediaani, vuotta (min, max)	55 (23, 78)
Keskiarvo, vuotta (SD)	52,8 (15)
≥ 65 vuotta ja < 75 vuotta, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 vuotta, n (%)	2 (4,4)
Miehiä, n (%)	24 (53,3)
Rotu, n (%)	
Aasialainen	1 (2,2)
Musta (tai afroamerikkalainen)	3 (6,7)
Muu	2 (4,4)
Valkoinen	39 (86,7)
Tautihistoria, n (%)	
Aikaisempi TKI-hoito ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Aikaisempi salvage-hoito	31 (61,9)
Aikaisempi allogeeninen kantasolusiirto	20 (44,4)

Ominaisuus	Blincyto (N = 45)
Luuytimen blastien määrä ^b , n (%)	
≥ 50 % – < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a potilaat, joilla ponatinibihoito epäonnistui = 23 (51,1 %)

^b arvioitu keskuslaboratoriossa

Ensisijainen päätetapahtuma oli CR/CRh*-osuus kahden Blincyto-hoitojakson kuluessa. CR/CRh*-remission saavutti kahden ensimmäisen hoitojakson aikana 16 potilasta 45:stä (35,6 %). Niistä 16 potilaasta, jotka saavuttivat CR/CRh*-remission kahden ensimmäisen hoitojakson aikana, 12 potilasta 14:stä CR-remission saavuttaneesta potilaasta (85,7 %) ja molemmat (2) CRh*-remission saavuttaneet potilaat (100 %) saavuttivat myös täydellisen MRD-vasteen (ks. taulukko 7).

Seuraavien hoitojaksojen aikana kaksi potilasta saavutti täydellisen remission (CR), joten täydellisen remission saavuttaneiden kumulatiivinen osuus oli 35,6 % (16/45; 95 % CI: 21,9–51,2). Allogeeninen kantasolusiirto tehtiin 16 potilaasta viidelle (31,3 %) Blincyto-hoidolla saavutetun CR/CRh*-remission aikana.

Taulukko 7. Tehoa mittaavat tulokset ≥ 18-vuotiailla potilailla, joilla oli Philadelphia-kromosomipositivinen uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (ALCANTARA)

	N = 45
Täydellinen remissio (CR) ^a / Täydellinen remissio mutta vain osittainen hematologinen palautuminen (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 (ilman CRh*-remissiota), n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5–15,1]
Hypoplastinen tai aplastinen luuydin, ei blasteja (ilman CRi-remissiota) ^d , n (%) [95 % CI]	3 (6,7) [1,4–18,3]
Osittainen remissio ^e , n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5–15,1]
Täydellinen MRD-vaste ^f , n (%), [95 % CI]	18 (40,0) [25,7–55,7]
CR/CRh*-potilaiden elinaika ilman taudin uusiutumista (RFS), mediaani ^g [95 % CI]	6,7 kuukautta [4,4 – ei arvioitavissa]
Kokonaiselinaikan mediaani [95 % CI]	7,1 kuukautta [5,6 – ei arvioitavissa]

^a Täydellisen remission (CR) kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien täydellinen palautuminen (trombosyytit > 100 000/mikrolitra ja absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] > 1 000/mikrolitra).

^b CRh*-remission kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien osittainen palautuminen (trombosyytit > 50 000/mikrolitra ja ANC > 500/mikrolitra).

^c CRi-remission (täydellinen remissio mutta epätäydellinen hematologinen palautuminen) kriteerit olivat: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien epätäydellinen palautuminen (trombosyytit > 100 000/mikrolitra tai ANC > 1 000/mikrolitra).

^d Hypoplastinen tai aplastinen luuydin, ei blasteja: blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 %, ei tautiin viittaavia löydöksiä, perifeerisen veren solumäärien riittämätön palautuminen: trombosyytit ≤ 50 000/mikrolitra ja/tai ANC ≤ 500/mikrolitra.

^e Osittaisen remission kriteerinä oli blastisolujen osuus luuytimen soluista 6–25 % ja osuus pienentynyt lähtötasosta vähintään 50 %.

^f Täydelliseksi MRD-vasteeksi katsottiin havaittavan MRD:n puuttuminen vahvistettuna määritysmenetelmällä, jonka herkkyys on vähintään 10⁻⁴.

^g Taudin uusiutumiseksi katsottiin hematologinen relapsi (blastisolujen osuus luuytimen soluista yli 5 % täydellisen remission jälkeen) tai ekstramedullaarinen relapsi.

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa suurempi kasvaintaakka mitattuna blastisolujen osuudella luuytimessä (≥ 50 %), saavutettiin kuitenkin kliinisesti merkittävä vaste ja CR/CRh*-osuus oli 26,5 % (95 % CI: 12,9–44,4). Potilailla, joilla oli pieni kasvaintaakka (< 50 %), saatiin paras vaste

Blincyto-hoidolle ja CR/CRh*-osuus heillä oli 63,6 % (95 % CI: 30,8–89,1). Potilaista, joilla perifeerisen veren valkosolumäärät olivat suuria ($\geq 3,0 \times 10^9/l$), 27,3 % saavutti vasteen (95 % CI: 10,7–50,2), kun taas niistä, joilla valkosolumäärät olivat pienempiä ($< 3,0 \times 10^9/l$), vasteen saaneiden osuus oli 43,5 % (95 % CI: 23,2–65,5).

Hoidon vaikutukset arviointiin soveltuvissa alaryhmissä (esim. mutaatiostatus, aiempien TKI-hoitojen määrä, mahdollinen aiempi kantasolusiirto ja uusiutuminen ilman aiempaa kantasolusiirtoa) olivat yhdenmukaisia koko potilasjoukon tulosten kanssa. Hoitovasteen saaneiden osuus niistä potilaista, joilla oli T315I-mutaatio tai muita mutaatioita tai sytogeneettisiä poikkeavuuksia, oli samankaltainen kuin potilailla, joilla näitä mutaatioita tai poikkeavuuksia ei ollut.

MRD-positiivinen pre-B-ALL

Blincyton turvallisuutta ja tehoa MRD-positiivista pre-B-ALL:ää sairastavilla aikuispotilailla arvioitiin avoimessa toisen vaiheen yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa (BLAST). Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kantasolusiirtoa, olivat saaneet vähintään 3 hoitoblokkia ALL:n tavanomaista induktiohoitoa, olivat täydellisessä hematologisessa remissiossa (kriteerit: blastisolujen osuus luuytimen soluista $< 5\%$, absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1\ 000$ /mikrolitra, trombosyytit $\geq 50\ 000$ /mikrolitra ja hemoglobiiniarvo ≥ 9 g/dl) ja joilla oli todettu molekulaarinen hoidon epäonnistuminen tai molekulaarinen relapsi (kriteeri: MRD $\geq 10^{-3}$), ks. taulukko 8. Minimaalinen jäännöstauti määritettiin seulonnan aikaan luuytimen aspiraationäytteestä virtausytometrialla tai polymeraasiketjureaktiolla (PCR) paikallisessa laboratoriossa, jossa menetelmän herkkyys oli vähintään 10^{-4} . Tämän jälkeen MRD:n aste vahvistettiin PCR-menetelmällä keskuslaboratoriossa. MRD-tulosten lopullisessa tulkinnassa noudatettiin EuroMRD Consortiumin ohjeistusta.

Taulukko 8. Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa MRD-tutkimuksessa (BLAST)

Ominaisuus	Blincyto (N = 116)
Ikä	
Mediaani, vuotta (min, max)	45 (18, 76)
Keskiarvo, vuotta (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 vuotta, n (%)	15 (12,9)
Miehiä, n (%)	68 (58,6)
Rotu, n (%)	
Aasialainen	1 (0,9)
Muu (sekoittunut)	1 (0,9)
Valkoinen	102 (87,9)
Tuntematon	12 (10,3)
Taudin uusiutumishistoria, n (%)	
Potilaat, jotka 1. CR:ssä	75 (64,7)
Potilaat, jotka 2. CR:ssä	39 (33,6)
Potilaat, jotka 3. CR:ssä	2 (1,7)
MRD:n aste lähtötilanteessa*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ ja < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ ja $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ ja $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Alle mitattavan alarajan	5 (4,3)
Tuntematon	2 (1,7)

* Arvioitu keskuslaboratoriossa määritysmenetelmällä, jonka herkkyys on vähintään 10^{-4}

Blincyto annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon. Potilaat saivat Blincyto-hoitoa vakioannoksella 15 mikrog/m²/vrk (vastaa suositeltua annostusta 28 mikrog/vrk) kaikkien hoitajaksojen aikana.

Potilaat saivat enintään 4 hoitajaksoa. Annoksen säätäminen oli mahdollista, jos haittavaikutuksia ilmaantui. Hoitoa saaneeseen potilasjoukkoon kuului 116 potilasta, jotka saivat vähintään yhden Blincyto-infuusion. Kokonaisten hoitajaksojen lukumäärän keskiarvo oli 1,8 (vaihteluväli: 1–4).

Ensisijainen päätetapahtuma oli täydellisen MRD-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus yhden Blincyto-hoitajakson kuluessa. 88 potilasta 113:sta (77,9 %) arviointiin soveltuvasta potilaasta saavutti täydellisen MRD-vasteen yhden hoitajakson jälkeen, ks. taulukko 9. Kaksi potilasta saavutti täydellisen MRD-vasteen saatuaan yhden lisähoitajakson Blincytoa. MRD-vasteosuudet iän ja lähtötilanteen MRD-asteen mukaisissa alaryhmissä olivat yhdenmukaiset koko potilasjoukon tulosten kanssa. Philadelphia-kromosominegatiivista pre-B-ALL:ää sairastavista elossa ilman taudin uusiutumista (RFS) oli 18 kuukauden kohdalla 54 % (33 %, 70 %), kun sensurointi tehtiin kantasolusiirron tai Blincyto-hoidon jälkeen annetun solunsalpaajahoidon ajankohtana. Elossa ilman taudin uusiutumista (RFS) oli 18 kuukauden kohdalla 53 % (44 %, 62 %), kun sensurointia kantasolusiirron tai Blincyto-hoidon jälkeen annetun solunsalpaajahoidon ajankohtana ei tehty.

Taulukko 9. Tehoa mittaavat tulokset \geq 18-vuotiailla potilailla, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL (BLAST)

Täydellinen MRD-vaste ^a , n/N (%), [95 % CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1–85,1]
\geq 65-vuotiaat	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Potilaat, jotka 1. CR:ssä	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Potilaat, jotka 2. CR:ssä	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Potilaat, jotka 3. CR:ssä	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Täydellisen MRD-vasteen kesto [95 % CI]	17,3 kuukautta [12,6–23,3]

^a Täydelliseksi MRD-vasteeksi katsottiin havaittavan MRD:n puuttuminen vahvistettuna määritysmenetelmällä, jonka herkkyys on vähintään 10^{-4} .

^b Ensisijaisen päätetapahtuman koko analyysijoukkoon kuului 113 potilasta (97,4 %; 113/116).

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (20120215) arvioitiin Blincyton turvallisuutta ja tehoa tavanomaiseen vakautushoitona käytettyyn solunsalpaajahoittoon verrattuna. Tutkimukseen soveltuivat 28 vrk–18-vuotiaat potilaat, joilla oli ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin Philadelphia-kromosominegatiivinen pre-B-ALL ja blastisolujen osuus luuytimen soluista oli < 25 %. Potilaiden korkean riskin määrittämiseen käytettiin IntReALL-kriteerejä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli kliinisesti merkittävä ja hoitoa vaativa keskushermoston sairaus (esim. epilepsia, joka ei ole hoitotasapainossa) tai näyttöä ALL:n leviämisestä keskushermostoon. Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin induktiohoidon ja vakautushoitona annetun 2 solunsalpaajahoitoblokin jälkeen.

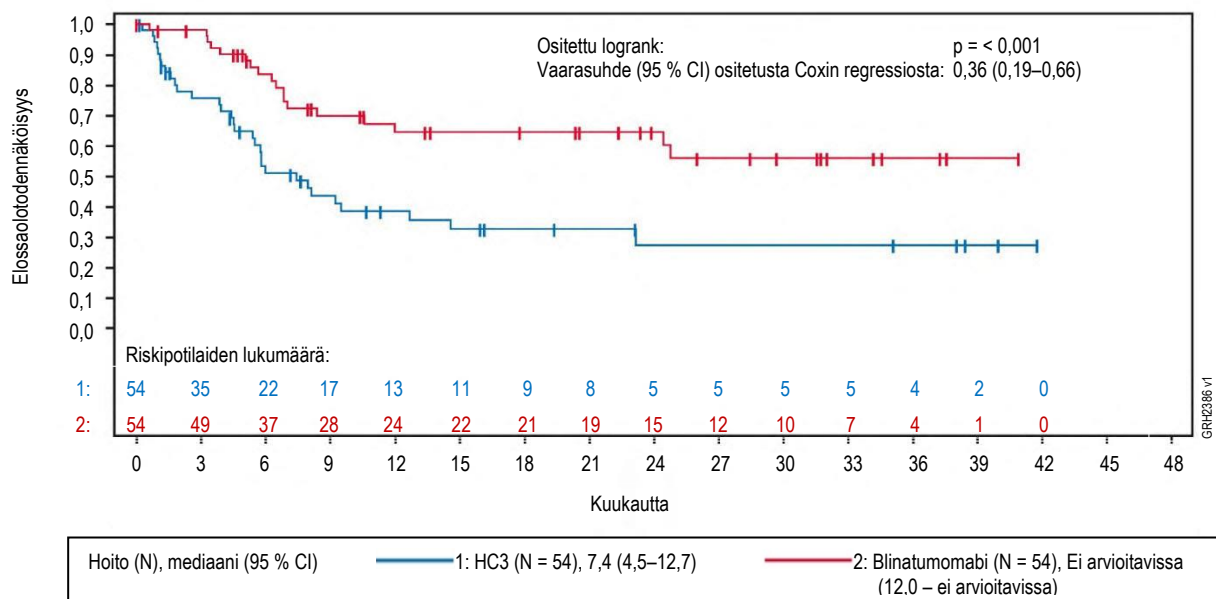
Potilaat satunnaistettiin 1:1 saamaan joko Blincyto-hoitoa tai tavanomaisen vakautushoidon kolmannen solunsalpaajahoitoblokin (korkean riskin vakautushoito 3, HC3). Blincyto-hoitoharan potilaat saivat yhden 4 viikon hoitajakson ajan Blincytoa $15 \text{ mikrog/m}^2/\text{vrk}$ jatkuvana infuusiona laskimoon (suurin sallittu vuorokausiannos oli 28 mikrog/vrk). Annoksen säätäminen oli mahdollista, jos haittavaikutuksia ilmaantui. Satunnaistaminen ositettiin iän (< 1 vuotta, $1\text{--}9$ vuotta ja > 9 vuotta), sekä toisen vakautushoitona annetun solunsalpaajahoitoblokin lopuksi määritetyn luuytimen tilanteen ja induktiohoidon lopuksi määritetyn MRD-tilanteen (blastisoluja < 5 % ja MRD-aste $< 10^{-3}$, blastisoluja < 5 % ja MRD-aste $\geq 10^{-3}$, ja blastisoluja ≥ 5 % mutta < 25 %) mukaan. Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat samankaltaiset molemmissa hoitoharoissa (ks. taulukko 10). Kukaan potilaista ei ollut aiemmin saanut kantasolusiirtoa.

Taulukko 10. Potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa tutkimuksessa 20120215

Ominaisuus	Blincyto (N = 54)	Tavanomainen solunsalpaajahoito (N = 54)
Ikä, n (%)		
< 1 vuotta	0 (0,0)	0 (0,0)
1–9 vuotta	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10–18 vuotta	15 (27,8)	16 (29,6)
Miehiä, n (%)		
	30 (55,6)	22 (40,7)
Rotu, n (%)		
Amerikan tai Alaskan alkuperäisasukas	0 (0,0)	0 (0,0)
Aasialainen	1 (1,9)	3 (5,6)
Musta (tai afroamerikkalainen)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havaijin tai muiden Tyynenmeren saarten alkuperäisasukas	0 (0,0)	0 (0,0)
Muu	3 (5,6)	5 (9,3)
Valkoinen	50 (92,6)	43 (79,6)
Mahdolliset geneettiset poikkeavuudet, n (%)		
Ei	34 (63,0)	29 (53,7)
Kyllä	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidia	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidia	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL:n uudelleenjärjestymä	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Muu	9 (16,7)	10 (18,5)
Ekstramedullaarinen relapsi, n (%)		
Ei	44 (81,5)	40 (74,1)
Kyllä	10 (18,5)	14 (25,9)
Solujen morfologia, n (%)		
Blastisoluja < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastisoluja ≥ 5 % mutta < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastisoluja ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Ei arvioitavissa	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD PCR:llä, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Aika uusiutumiseen ensimmäisestä diagnoosista (kk), n (%)		
< 18 kuukautta	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 kuukautta mutta ≤ 30 kuukautta	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 kuukautta	3 (5,6)	4 (7,4)

Ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman tapahtumia (EFS). Tässä tutkimuksessa Blincyto-hoitoa saaneiden potilaiden elinaika ilman tapahtumia oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin tavanomaista solunsalpaajilla toteutettua vakautushoitoa saaneilla potilailla. Hoidon vaikutukset alaryhmissä (esim. ikä, kasvaintaakka / MRD:n aste, aika uusiutumiseen ensimmäisestä diagnoosista) olivat pääosin yhdenmukaisia koko potilasjoukon tulosten kanssa. Tutkimuksen 20120215 tehoa mittaavat tulokset primaarianalyysistä on esitetty kuvassa 3 ja taulukossa 11.

Kuva 3. Kaplan–Meier-kuvaaja elinajasta ilman tapahtumia



CI = luottamusväli, HC3 = korkean riskin vakautushoito 3, N = analyysijoukkoon kuuluvien potilaiden määrä.

Taulukko 11. Tehoa mittaavat tulokset lapsipotilailla, joilla oli ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin pre-B-ALL (20120215)

	Blincyto (N = 54)	Tavanomainen solunsalpaajahoido (N = 54)
Elinaika ilman tapahtumia^a		
Tapahtumia (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediaani, kuukautta [95 % CI]	Ei arvioitavissa [12,0 – ei arvioitavissa]	7,4 [4,5–12,7]
Vaarasuhde [95 % CI] ^b	0,36 [0,19–0,66]	
p-arvo ^c	< 0,001	
Kokonaiselinaika		
Kuolemien määrä (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36 kuukauden estimaatti, % [95 % CI]	81,1 [65,5–90,2]	55,8 [36,9–71,0]
Vaarasuhde [95 % CI] ^{b,c}	0,43 [0,18–1,01]	
p-arvo ^{d,e}	0,047	
MRD-vaste^f		
MRD-vasteen saaneiden määrä, n1/n2 ^g	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % CI]	[77,8–96,6]	[39,2–68,6]
p-arvo ^{e,h}	< 0,001	

Huomautus: Tehoa mittaavat tulokset saatu primaarianalyysistä (mukana tiedot 17.7.2019 saakka).

^a Elinaika ilman tapahtumia (EFS) laskettiin satunnaistamisajankohdasta siihen päivään, jolloin todettiin relapsi tai kasvaintaakka oli $\geq 5\%$ mutta $< 25\%$ blastisoluja täydellisen remission (CR) saavuttamisen jälkeen, täydellisen remission (CR) saavuttamatta jääminen hoidon päätyttyä, sekundaarinen maligniteetti tai kuolema sen syystä riippumatta, sen mukaan mikä tapahtui ensin.

^b Perustuu ositettuun Coxin malliin.

^c Kokonaiselinajan päivitetty vaarasuhde (sisältää tiedot 14.9.2020 saakka) oli 0,33 (95 % CI: 0,15–0,72).

^d p-arvo on johdettu ositetusta logrank-testistä.

^e Päätetapahtumaa ei ole testattu muodollisesti. Kerrannaisuutta ei ole huomioitu p-arvossa.

^f MRD-vasteen (minimaalisen jäännöstaudin) kriteeri oli: PCR:llä määritetty MRD $< 1 \times 10^{-4}$.

^g n1: MRD-vasteen saavuttaneiden potilaiden määrä, joilla lähtötilanteen MRD $\geq 10^{-4}$ tai $< 10^{-4}$; n2: arvioitujen potilaiden määrä.

^h p-arvo on johdettu Cochran-Mantel-Hänszelin testistä.

Elinaikaa ilman tapahtumia (EFS) koskevan seuranta-ajan mediaani oli kaiken kaikkiaan 51,9 kuukautta (95 % CI: 47,2–62,1). Tavanomaista solunsalpaajilla toteutettua vakautushoitoa (HC3) saaneilla potilailla EFS:n Kaplan-Meierin estimaatti 36 kuukauden kohdalla oli 27,6 % (95 % CI: 16,2–40,3) verrattuna 63,3 %:iin (95 % CI: 48,7–74,8) Blincyto-hoitoa saaneilla potilailla, ja vaarasuhde (95 % CI) oli 0,35 (0,20–0,61).

Kokonaiselinajan seuranta-ajan mediaani oli 55,2 kuukautta koko potilasjoukossa; tämä oli samaa luokkaa kummassakin hoitohaarassa. Kaplan-Meierin estimaatti 36 kuukauden kohdalla oli 49,0 % (95 % CI: 34,8–61,8) solunsalpaajahoidon saaneissa haarassa (HC3) ja 80,8 % (95 % CI: 67,3–89,2) Blincyto-hoitohaarassa, ja vaarasuhde (95 % CI) oli 0,33 (0,16–0,66). Mediaaniaika kantasolusiirtoon oli 1,7 kuukautta (vaihteluväli: 1–4 kuukautta) HC3-haarassa ja 1,9 kuukautta (vaihteluväli: 1–3 kuukautta) Blincyto-haarassa.

Allogeenisiä kantasolusiirtoja tehtiin lähtötilanteen jälkeen lukumääräisesti enemmän Blincyto-haarassa kuin HC3-haarassa; 82,5 %:lla (47/57) potilaista HC3-haarassa ja 94,4 %:lla (51/54) potilaista Blincyto-haarassa. Täydellisessä remissiossa siirron sai HC3-haarassa 39 potilasta 57:stä (68,4 %) ja Blincyto-haarassa 51 potilasta 54:stä (94,4 %).

100 päivän kuluttua siirrosta kuolleisuus oli 3,9 % (95 % CI: 1,0–14,8) Blincyto-haarassa ja 5,1 % (95 % CI: 1,3–19,0) solunsalpaajaa saaneissa haarassa (HC3). Kaplan-Meierin estimaatin mukaan mediaaniaika kuolemaan oli HC3-haarassa 1 558,0 päivää (95 % CI: 431,0 päivää – ei arvioitavissa), ja sitä ei saavutettu blinatumomabihaarassa (95 % CI ei arvioitavissa – ei arvioitavissa).

Blincyton turvallisuutta ja tehoa arvioitiin myös avoimessa yhden hoitohaarahan monikeskustutkimuksessa 93 lapsipotilaalla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (toinen tai myöhempi uusiutuminen luuytimessä, uusiutuminen luuytimessä allogeenisen kantasolusiirron jälkeen tai muu hoito tehotonta sekä > 25 % blastisoluja luuytimessä) (MT103-205). Kaksiosaisessa tutkimuksessa määritettiin ensiksi soveltuva annostus, minkä jälkeen seurasi tutkimuksen yhden hoitohaarahan osa, jossa tutkittiin kyseisen annostuksen tehoa.

Blincyto annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon. Tutkimuksen annoksenmääritysosassa suurin arvioitu annos oli 30 mikrog/m²/vrk. Tutkimuksen farmakokinetiikan laajennusosaan ja tehoa arvioivaan osaan suositusannokseksi 1. hoitajaksoissa määritettiin 5 mikrog/m²/vrk päivinä 1–7 ja 15 mikrog/m²/vrk päivinä 8–28 ja myöhemmissä hoitajaksoissa 15 mikrog/m²/vrk päivinä 1–28. Annosta voitiin säätää, jos haittavaikutuksia ilmaantui. Jos Blincyto-hoidolla oli saavutettu hoitovaste, mutta tauti oli myöhemmin uusiutunut, potilaalla oli mahdollisuus saada uusi Blincyto-hoito.

Hoitoa saaneeseen potilasjoukkoon kuului 70 potilasta (tutkimuksen annoksenmääritystä, farmakokinetiikan laajennusta ja tehoa arvioivat osat), jotka saivat vähintään yhden Blincyto-infuusion suositusannoksella. Hoitajaksojen lukumäärä potilasta kohti oli 1,5 (keskiarvo). Hoitoa saaneiden potilaiden mediaani-ikä oli 8 vuotta (vaihteluväli: 7 kk–17 vuotta), 70 potilaasta 40 (57,1 %) oli saanut allogeenisen kantasolusiirron ennen Blincyto-hoitoa ja 39 potilaalla 70 potilaasta (55,7 %) sairaus oli refraktaarinen. Useimmilla potilailla oli lähtötilanteessa suuri kasvaintaakka (leukeemisten blastien osuus luuytimen soluista ≥ 50 %) ja blastisolujen osuus luuytimen soluista oli 75,5 % (mediaani).

CR/CRh*-remission saavutti kahden ensimmäisen hoitajakson aikana 20 potilasta 70 potilaasta (28,6 %), ja 20 potilaasta 17 (85 %) saavutti hoitovasteen ensimmäisen hoitajakson kuluessa. Neljällä potilaalla blastisolujen osuus luuytimen soluista oli ≤ 5 % (M1), mutta heillä perifeerisen veren solumäärien palautuminen ei riittänyt täyttämään CR- tai CRh*-remission kriteereitä. Yksitoista CR/CRh*-remission saavuttaneista 20 potilaasta (55 %) sai allogeenisen kantasolusiirron. Alle 2-vuotiaista potilaista CR/CRh*-remission saavutti 40,0 % (4/10), 2–6-vuotiaista 30,0 % (6/20) ja 7–17-vuotiaista 25,0 % (10/40). Kolmelle alle 1-vuotiaalle potilaalle, joilla aikaisempi hoito oli ollut tehoton ja jotka eivät olleet saaneet allogeenista kantasolusiirtoa, annettiin Blincytoa yhden hoitajakson ajan 5–15 mikrog/m²/vrk. Kukaan kolmesta alle 1-vuotiaasta potilaasta ei saavuttanut CR/CRh*-remissiota: yhden potilaan sairaus oli etenevä (OS 2,3 kk) ja kahdella ei saatu hoitovastetta

(OS 1,1 kk ja 8,7 kk). Haittavaikutukset imeväisikäisissä olivat samantyyppisiä kuin lapsipotilaissa yleisesti havaitut haittavaikutukset. Tehoa kuvaavat tulokset ovat taulukossa 12.

Taulukko 12 Tehoa mittaavat tulokset < 18-vuotiailla potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL (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 %]
Täydellinen MRD-vaste CR/CRh [*] -remissioryhmässä ^c , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	11/20 (55,0 %) [31,5–76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3]
CR/CRh [*] -potilaiden elinaika ilman taudin uusiutumista (RFS), mediaani ^e [95 % CI]	6,8 kk [2,2–12,0 kk]
Kokonaiselinaikan mediaani [95 % CI]	7,5 kk [4,0–11,8 kk]
Kuolleisuus 100 vuorokauden aikana allogeenisen kantasolusiirron jälkeen ^f	
n/N (%), [95 % CI]	1/6 (16,7 %) [2,5 %–72,7 %]

^a Täydellisen remission (CR) kriteerit olivat blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 % (M1), ei kiertäviin blastisoluihin tai ekstramedullaariseen tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien täydellinen palautuminen (trombosyytit > 100 000/mikrolitra ja absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] > 1 000/mikrolitra) eikä uusiutumista 28 vuorokauteen.

^b CRh^{*}-remission kriteerit olivat blastisolujen osuus luuytimen soluista ≤ 5 % (M1), ei kiertäviin blastisoluihin tai ekstramedullaariseen tautiin viittaavia löydöksiä ja perifeerisen veren solumäärien osittainen palautuminen (trombosyytit > 50 000/mikrolitra ja absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] > 500/mikrolitra) eikä uusiutumista 28 vuorokauteen.

^c Täydellinen MRD-vaste: polymeerasiketjureaktiolla (PCR) tai virtausytometrialla ei havaittu merkkejä leukemiasoluista.

^d n1: MRD-vasteen saavuttaneiden potilaiden määrä kyseisessä remissioluokassa. n2: kyseisen remissioluokan saavuttaneiden potilaiden määrä. MRD-tiedot puuttuivat yhdeltä CR/CRh^{*}-vasteen saavuttaneelta potilaalta; hänen ei tulkittu saavuttaneen MRD-hoitovastetta.

^e Taudin uusiutumiseksi katsottiin hematologinen relapsi (blastisolujen osuus luuytimen soluista yli 25 % täydellisen remission jälkeen) tai ekstramedullaarinen relapsi.

^f Mukaan on luettu vain potilaat, joille on tehty kantasolusiirto (HSCT) CR/CRh^{*}-remission aikana (ei leukemialääkkeitä ennen kantasolusiirtoa).

5.2 Farmakokinetiikka

Blinatumomabin farmakokinetiikka näyttäisi olevan lineaarinen annosalueella 5–90 mikrog/m²/vrk (vastaa noin 9–162 mikrog/vrk) aikuisilla potilailla. Laskimoon annetun jatkuvan infuusion jälkeen vakaan tilan pitoisuus seerumissa (C_{ss}) saavutettiin vuorokauden kuluessa, ja pitoisuus pysyi stabiilina ajan myötä. C_{ss}-keskiarvot suurenevät suunnilleen suorassa suhteessa annokseen testatulla annosalueella. Uusiutuneen tai refraktaarisen ALL:n hoidossa käytettyjen kliinisten annosten aikaansaamat C_{ss}-keskiarvot (SD) olivat 228 (356) pg/ml, kun annos oli 9 mikrog/vrk, ja 616 (537) pg/ml, kun annos oli 28 mikrog/vrk. Blinatumomabin farmakokinetiikka potilailla, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL, oli samanlainen kuin potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen ALL.

Jakautuminen

Terminaalivaiheeseen (V_z) perustuva arvioitu jakautumistilavuuden keskiarvo (SD) oli 4,35 (2,45) litraa, kun blinatumomabia annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon.

Biotransformaatio

Blinatumomabin metaboloitumistietä ei ole määritetty. Muiden proteiinilääkkeiden tavoin blinatumomabin oletetaan pilkkoutuvan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisia reittejä pitkin.

Eliminaatio

Arvioidun systeemisen puhdistuman keskiarvo (SD) potilailla, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa blinatumomabia jatkuvana infuusiona laskimoon, oli 3,11 (2,98) l/h. Puoliintumisajan keskiarvo (SD) oli 2,10 (1,41) tuntia. Virtsaan erittyneet blinatumomabimäärät olivat merkityksettömiä testatuilla kliinisillä annostasioilla.

Kehon pinta-ala, sukupuoli ja ikä

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin demografisten ominaisuuksien vaikutuksia blinatumomabin farmakokinetiikkaan. Tulokset viittaavat siihen, että ikä (7 kk–80 vuotta) ja sukupuoli eivät vaikuta blinatumomabin farmakokinetiikkaan. Kehon pinta-ala (0,37–2,70 m²) vaikuttaa blinatumomabin farmakokinetiikkaan. Aikuisissa vaikutus on kuitenkin merkityksetön, mutta kehon pinta-alaan perustuvaa annostelua suositellaan lapsipotilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Blinatumomabista ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Farmakokineettiset analyysit osoittivat, että blinatumomabin puhdistuma-arvojen ero on noin kaksinkertainen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilaiden väliset erot olivat kuitenkin suuria (variaatiokerroin (CV%) enintään 96,8 %), ja puhdistuma-arvot olivat munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pääosin samalla alueella kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Munuaistoiminnan ei odoteta vaikuttavan kliinisesti merkittävässä määrin hoitotulokseen.

Maksan vajaatoiminta

Blinatumomabista ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lähtötilanteen ALAT- ja ASAT-arvojen perusteella arvioitiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta blinatumomabipuhdistumaan. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ALAT- ja ASAT-arvoilla ei ollut yhteyttä blinatumomabipuhdistumaan.

Pediatriset potilaat

Blinatumomabin farmakokinetiikka näyttäisi olevan lineaarinen annosalueella 5–30 mikrog/m²/vrk lapsipotilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL. Suositelluilla annoksilla vakaan tilan pitoisuuden (C_{ss}) keskiarvo (SD) oli 162 (179) pg/ml, kun annos oli 5 mikrog/m²/vrk, ja 533 (392) pg/ml, kun annos oli 15 mikrog/m²/vrk. Arvioidut keskiarvot (SD) olivat: jakautumistilavuus (V_z) 3,91 (3,36) l/m², puhdistuma (CL) 1,88 (1,90) l/h/m² ja terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2,z}) 2,19 (1,53) h.

Tutkittaessa blinatumomabin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin pre-B-ALL, arvioitu C_{ss}-keskiarvo (SD) annostasolla 15 mikrog/m²/vrk oli 921 (1 010) pg/ml ja CL 0,988 (0,450) l/h/m². Kliiniseltä kannalta havaituissa arvoissa ei ollut merkittävää eroa verrattuna potilaisiin, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL. Jakautumistilavuutta ja puoliintumisaikaa ei voitu arvioida.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Blinatumomabilla ja hiiren korvikemolekyylillä tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin odotettuja farmakologisia vaikutuksia (kuten sytokiinien vapautuminen, leukosyyttimäärien pieneneminen, B-solujen häviäminen, T-solujen väheneminen, solujen väheneminen imukudoksista). Nämä muutokset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

Blinatumomabilla ei ole tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia. Hiirillä tehdyssä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksessa korvikemolekyylillä läpäisi istukan vain vähäisessä määrin (sikiön ja emon seerumista mitattujen pitoisuuksien suhde < 1 %) eikä se aiheuttanut alkio- eikä sikiötoksisuutta eikä epämuodostumia. Odotettua B- ja T-solujen vähenemistä havaittiin tiineillä hiirillä mutta sikiöihin kohdistuneita hematologisia vaikutuksia ei arvioitu. Tutkimuksia hoidon aiheuttamista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty. Urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia ei havaittu hiiren korvikemolekyylillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Trehaloosidihydraatti
Lysiinihydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Liuos (stabilointiliuos)

Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Lysiinihydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

5 vuotta

Käyttövalmis liuos

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 4 tuntia enintään 27 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava heti, paitsi jos käyttökuntoon saattamisessa on käytetty menetelmää, joka estää mikrobikontaminaation. Ellei sitä laimenneta heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos (käyttövalmis infuusiopussi)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 10 vuorokautta 2–8 °C:ssa tai 96 tuntia enintään 27 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmiit infuusiopussit on käytettävä heti. Ellei niitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopulloja alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi Blincyto-pakkaus sisältää 1 injektiopullon kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, ja 1 injektiopullon liuosta (stabilointiliuos):

- 38,5 mikrogrammaa blinatumomabikuiva-ainetta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (elastomeerikumia), suljin (alumiinia) ja suojakansi ja
- 10 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (elastomeerikumia), suljin (alumiinia) ja suojakansi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Aseptinen valmistaminen

Valmistamisessa infuusiota varten on noudatettava aseptista työskentelytapaa. Blincyton valmistaminen infuusiota varten:

- koulutetun henkilökunnan on valmistettava lääke infuusiota varten aseptisissä olosuhteissa noudattaen hyvää menettelytapaa ja erityisesti parenteraalisten lääkkeiden aseptista valmistamista koskevia ohjeita.
- valmistus tapahtuu laminaarivirtauskaapissa tai mikrobiologisessa suojakaapissa noudattaen laskimoon annettavien lääkkeiden turvallista käsittelyä koskevia standardeja varotoimenpiteitä.

On erittäin tärkeää, että tässä kohdassa kuvattuja ohjeita lääkkeen valmistamisesta ja antamisesta noudatetaan huolellisesti lääkitysvirheiden (kuten yli- ja aliannostelun) välttämiseksi.

Muut ohjeet

- Blincyto on yhteensopiva polyolefiinista, dietyyliheksyyliiftalaattia (DEHP) sisältämättömästä PVC:stä ja etyylivinyylisetaatista (EVA) valmistettujen infuusiopussien / infuusiopumpun lääkekasettien kanssa.
- Infuusion päätyttyä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Lisäksi tarvitaan seuraavat tarvikkeet, jotka **eivät** ole mukana pakkauksessa:

- Steriilejä kertakäyttöruiskuja
- 21–23 G:n neula (neuloja) (suositus)
- Injektionesteisiin käytettävää vettä

- Infuusiopussi, jossa on 250 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä
 - Aseptisten siirtojen vähentämiseksi käytä esitäytettyä 250 ml:n infuusiopussia. **Blincyton annoslaskelmat perustuvat tavanomaisen ylitäytön sisältävään 265–275 ml:n natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestetilavuuteen.**
 - Käytä ainoastaan polyolefiinista, dietyyliheksyyliiftalaattia (DEHP) sisältämättömästä PVC:stä tai etyylivinyyliasetaatista (EVA) valmistettuja infuusiopusseja / infuusiopumpun lääkekasetteja.
- Polyolefiinista, DEHP:ta sisältämättömästä PVC:stä tai EVA:sta valmistettu infuusioletkusto, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin
 - Varmista, että letkusto on yhteensopiva infuusiopumpun kanssa.

Liuota Blincyto injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Blincyto-injektiopullojen sisällön liuottamiseen.

Esitäytä infusioletku vain VALMISTA Blincyto-infusioliuosta sisältävästä pussista. Älä esitäytä letkua natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä.

Blincyton liuottaminen käyttövalmiiksi

1. Määritä annoksen ja infuusion keston perusteella, montako Blincyto-injektiopulloa tarvitaan.
2. Liuota kunkin Blincyto kuiva-ainetta välikonsentraattia varten sisältävän injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon injektioruiskua käyttäen 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Suuntaa vesi Blincyto-injektiopullon sisäseinämää kohti, älä suoraan kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen.
 - **Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Blincyto kuiva-aineen liuottamiseen välikonsentraattia varten.**
 - Kun injektionesteisiin käytettävä vesi on lisätty kuiva-aineeseen välikonsentraattia varten, näin saadun käyttövalmiin liuoksen kokonaismäärä on 3,08 ml ja lopullinen Blincyto-pitoisuus on 12,5 mikrogrammaa/ml.
3. Pyörittele injektiopullon sisältöä varovasti välttämällä liiallista vaahdon muodostumista.
 - **Älä ravista.**
4. Tarkista silmämääräisesti liuottamisen aikana ja ennen infuusion antamista, ettei käyttövalmiissa liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai kellertävää.
 - **Älä käytä, jos liuos on sameaa tai siinä on sakkaa.**

Blincyto-infusioliuospuussin valmisteleminen käyttövalmiiksi

Varmista potilaalle määrätty annos ja infuusion kesto erikseen jokaisen Blincyto-infusioliuospuussin kohdalla. Virheiden välttämiseksi **noudata Blincyto-infusioliuospuussin valmistelussa taulukoissa 13 ja 14 ilmoitettuja määriä.**

- Taulukko 13, kun potilas painaa vähintään 45 kg
 - Taulukko 14, kun potilas painaa alle 45 kg
1. Käytä 250 ml:n esitäytettyä infuusiopussia, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä. Tällaisen esitäytetyn puussin kokonaisnestemäärä on yleensä 265–275 ml.
 2. Esikäsittele infuusiopussi siirtämällä aseptisesti injektioruiskua käyttäen 5,5 ml liuosta (stabilointiliuosta) infuusiopussiin. Sekoita puussin sisältö varovasti välttämällä vaahdon muodostumista. Hävitä jäljelle jäänyt liuos (stabilointiliuos).
 3. Siirrä aseptisesti injektioruiskua käyttäen tarvittava määrä käyttövalmista Blincyto-liuosta infuusiopussiin, joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä ja liuosta (stabilointiliuosta). Sekoita puussin sisältö varovasti välttämällä vaahdon muodostumista.
 - Käyttövalmiiksi liuotetun Blincyton tarkka määrä vähintään 45 kg painaville potilaille on taulukossa 13.

- Käyttövalmiiksi liuotetun Blincyton tarkka määrä alle 45 kg painaville potilaille (kehon pinta-alan mukaan laskettu annos) on taulukossa 14.
 - Hävitä mahdollinen käyttämätöntä käyttövalmista Blincyto-liuosta sisältävä injektiopullo.
4. Kiinnitä infuusiopussiin aseptisissa olosuhteissa infuusioletku, jossa on steriili 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin. Varmista, että infuusioletku on yhteensopiva infuusiopumpun kanssa.
 5. Poista ilma infuusiopussista. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytetään kannettavaa infuusiopumppua.
 6. **Esitäytä infuusioletku vain VALMISTA Blincyto-infuusioliuosta sisältävästä pussista.**
 7. Säilytä kylmässä 2–8 °C:ssa, ellei käytetä heti.

Taulukko 13. Vähintään 45 kg painavat potilaat: natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (0,9 %) -infuusionesteen ja infuusiopussiin lisättävien liuoksen (stabilointiliuoksen) ja käyttövalmiiksi liuotetun Blincyton tilavuudet

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)			250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)			5,5 ml	
Infuusion kesto	Annos	Infuusionopeus	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
			Tilavuus	Injektiopulloja
24 tuntia	9 mikrog/vrk	10 ml/tunti	0,83 ml	1
	28 mikrog/vrk	10 ml/tunti	2,6 ml	1
48 tuntia	9 mikrog/vrk	5 ml/tunti	1,7 ml	1
	28 mikrog/vrk	5 ml/tunti	5,2 ml	2
72 tuntia	9 mikrog/vrk	3,3 ml/tunti	2,5 ml	1
	28 mikrog/vrk	3,3 ml/tunti	8 ml	3
96 tuntia	9 mikrog/vrk	2,5 ml/tunti	3,3 ml	2
	28 mikrog/vrk	2,5 ml/tunti	10,7 ml	4

Taulukko 14. Alle 45 kg painavat potilaat: natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste ja infuusiopussiin lisättävien liuoksen (stabilointiliuoksen) ja käyttövalmiiksi liuotetun Blincyton tilavuudet

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infuusion kesto	Annos	Infuusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
24 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	10 ml/tunti	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 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	10 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infuusion kesto	Annos	Infuusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
48 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	5 ml/tunti	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 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	5 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infuusion kesto	Annos	Infuusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
72 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	3,3 ml/tunti	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 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	3,3 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infuusion kesto	Annos	Infuusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
96 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	2,5 ml/tunti	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 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	2,5 ml/tunti	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 (Body Surface Area) = kehon pinta-ala

* Blincyto-hoidon turvallisuutta ei ole määritetty, kun kehon pinta-ala on alle 0,4 m².

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1047/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23. marraskuuta 2015
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Iso-Britannia

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
USA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kuin BLINCYTO tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, käytettävät tiedotusvälineet ja jakelukanavat mukaan lukien, sekä muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tarkoitus on tiedottaa BLINCYTO-hoitoon liittyvistä tärkeistä riskeistä, erityisesti lääkitysvirheistä ja neurologisista tapahtumista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka oletettavasti määräävät tai toimittavat BLINCYTO-valmistetta, sekä valmistetta käyttävät potilaat / potilaista huolehtivat henkilöt jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa BLINCYTO on markkinoilla, saavat seuraavan koulutuspaketin:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Apteekkihenkilökunnan koulutusmateriaali
- Sairaanhoidajan koulutusmateriaali
- Potilaan / potilaasta huolehtivan henkilön koulutusmateriaali
- Potilaskortti.

Lääkärin koulutusmateriaaliin pitää sisältyä:

1. Linkki **valmisteyhteenvetoon**
2. **Lääkärin opas**, jonka pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:
 - Maininta haittavaikutusten raportoimisen tärkeydestä
 - Keskeiset tiedot BLINCYTO-hoidosta, lääkkeen antamisesta ja annostuksesta, sairaalahoidon kestosta, hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta pysyvästi
 - Pyyntö toimittaa koulutusmateriaalit apteekkihenkilökunnalle, sairaanhoitajille sekä potilaille ja heistä huolehtiville henkilöille
 - Pyyntö neuvoa potilasta ja antaa koulutusmateriaalit potilaille ja heistä huolehtiville henkilöille.

Lääkitysvirheet

- Keskeiset tiedot BLINCYTO-hoidossa havaituista lääkitysvirheistä.

Neurologiset tapahtumat

- Keskeiset tiedot BLINCYTO-hoidossa havaituista neurologisista tapahtumista ja neurologisten haittavaikutusten hoidosta
- Suositus seurata potilasta neurologisiin haittavaikutuksiin viittaavien muutosten ja oireiden havaitsemiseksi.

Potilaan neuvominen

- Keskeinen viesti välitettäväksi potilaiden neuvonnassa, eli potilasta koskeva suositus
 - olla ajamatta autoa BLINCYTO-hoidon aikana
 - siitä, miten lääkitysvirheiden riskiä voidaan vähentää infuusiopumpun käytön aikana
 - ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos neurologisia oireita tai ongelmia infuusiopumpun käytössä ilmenee.

Apteekkihenkilökunnan koulutusmateriaaliin pitää sisältyä:

1. Linkki **valmisteyhteenvetoon**
2. **Apteekkihenkilökunnan opas**, jonka pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:
 - Maininta haittavaikutusten raportoimisen tärkeydestä
 - Keskeiset tiedot BLINCYTO-hoidossa havaituista lääkitysvirheistä ja BLINCYTO-annostuksesta
 - Keskeiset tiedot BLINCYTO-infuusioliuoksen saattamisesta käyttökuntoon ja valmistamisesta annettavaksi laskimoon aseptisissä olosuhteissa aseptistä tekniikkaa käyttäen.

Sairaanhoitajan koulutusmateriaaliin pitää sisältyä:

1. Linkki **valmisteyhteenvetoon**
2. **Sairaanhoitajan opas**, jonka pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:
 - Maininta haittavaikutusten raportoimisen tärkeydestä
 - Kuvaus BLINCYTO-infuusion antamisesta
 - Keskeiset tiedot neurologisista tapahtumista, potilaan seurannasta ja neurologisten tapahtumien varhaisvaiheen muutosten ja oireiden hoitamisesta
 - Keskeiset tiedot BLINCYTO-hoidossa havaituista lääkitysvirheistä
 - Keskeinen viesti välitettäväksi potilaiden neuvonnassa, eli potilasta koskeva suositus
 - olla ajamatta autoa BLINCYTO-hoidon aikana
 - siitä, miten lääkitysvirheiden riskiä voidaan vähentää infuusiopumpun käytön aikana
 - ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos neurologisia oireita tai ongelmia infuusiopumpun käytössä ilmenee.

Potilaan (sekä potilaasta huolehtivan henkilön) koulutusmateriaaliin pitää sisältyä:

1. **Potilaan opas**, jonka pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:
 - Maininta haittavaikutusten raportoimisen tärkeydestä
 - Kuvaus BLINCYTO-infuusion antamisesta sekä siitä, miten lääkitysvirheiden riskiä voidaan vähentää infuusiopumpun käytön aikana
 - Kuvaus neurologisten tapahtumien keskeisistä muutoksista ja oireista sekä maininta siitä, että jos oireita ilmaantuu, niistä on tärkeää ilmoittaa heti hoitavalle lääkäriin tai sairaanhoitajalle
 - Potilasta koskeva suositus olla ajamatta autoa BLINCYTO-hoidon aikana
2. Linkki **pakkauselosteeseen**.

Potilaskorttiin pitää sisältyä:

- Potilasta milloin tahansa, myös hätätilanteiden yhteydessä, hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu varoitus siitä, että potilas saa BLINCYTO-hoitoa
- BLINCYTO-hoidon määränneen lääkärin yhteystiedot
- BLINCYTO-hoidon aloituspäivämäärä
- Tieto siitä, milloin on otettava yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan
- Maininta haittavaikutusten raportoimisen tärkeydestä.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Tutkimus 20150136: havainnointitutkimus blinatumomabin turvallisuudesta, tehosta, käytöstä ja hoitokäytännöistä*.	1. vuosineljännes 2025

* Tutkimussuunnitelma on laadittava ja toimitettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tarkistettavaksi kahden kuukauden kuluessa EU-komission päätöksestä.

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Tutkimus 20180130: havainnoiva tutkimus tarkemman tiedon saamiseksi Blincyton pitkäaikaisesta turvallisuudesta, mukaan lukien kehitysnäkökohdat, kantasolusiirto (HSCT) ja sekundaarinen maligniteetti pre-B-ALL:ää sairastavilla pediatriisilla potilailla, jotka ovat saaneet joko blinatumomabi- tai solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeisen kantasolusiirron*.	4. vuosineljännes 2038

* Tutkimussuunnitelma on laadittava ja toimitettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tarkistettavaksi kolmen kuukauden kuluessa EU-komission päätöksestä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BLINCYTO 38,5 mikrogrammaa kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos blinatumomabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 38,5 mikrogrammaa blinatumomabia.
Kun kuiva-aine on liuotettu injektioneesteisiin käytettävään veteen, yksi injektiopullo sisältää blinatumomabia 12,5 mikrogrammaa/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sitruunahappomonohydraatti (E330), trehaloosidihydraatti, lysinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja natriumhydroksidi.
Liuos (stabilointiliuos): sitruunahappomonohydraatti (E330), lysinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo kuiva-ainetta.
1 injektiopullo liuosta (stabilointiliuosta). Lisätään vain natriumkloridi-infuusionestepussiin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista käyttövalmista liuosta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1047/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINETTA SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

BLINCYTO 38,5 mikrog kuiva-aine välikonsentraattia varten
blinatumomabi
i.v. liuottamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOSTA (STABILOINTILIUOSTA) SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuos (stabilointiliuos).
BLINCYTO

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml

6. MUUTA

Lisätään vain natriumkloridi-infusionestepussiin.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

BLINCYTO 38,5 mikrogrammaa kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos blinatumomabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös seuraavat koulutusmateriaalit:
 - Potilaan ja hänestä huolehtivan henkilön oppaan, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun on tiedettävä ennen Blincyto-hoidon saamista ja Blincyto-hoidon aikana.
 - Potilaskortin, jossa on hoitotiimisi yhteystiedot ja tieto siitä, milloin lääkärille tai sairaanhoitajalle on soitettava. Pidä tämä potilaskortti aina mukanasasi.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Blincyto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Blincyto-valmistetta
3. Miten Blincyto-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Blincyto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Blincyto on ja mihin sitä käytetään

Blincyto-valmisteen vaikuttava aine on blinatumomabi. Se kuuluu syöpälääkkeisiin ja vaikutus kohdistuu syöpäsoluihin.

Blincyto on tarkoitettu aikuisille akuutin lymfaattisen leukemian hoitoon. Akuutti lymfaattinen leukemia on verisyöpä, jossa tietyntyyppiset veren valkosolut, niin kutsutut B-lymfosyytit, lisääntyvät hallitsemattomasti. Tämä lääke auttaa elimistön immuunijärjestelmää taistelemaan näitä epänormaaleja valkosoluja eli leukemiasoluja vastaan ja tuhoamaan ne. Blincyto-valmistetta käytetään, kun akuutti lymfaattinen leukemia on uusiutunut tai kun aikaisempi hoito ei ole tehonnut (uusiutunut tai refraktaarinen akuutti lymfaattinen leukemia).

Sitä käytetään myös akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville aikuispotilaille, joille on aiemman hoidon jälkeen jäänyt vähäinen määrä syöpäsoluja (tätä kutsutaan minimaaliseksi jäännöstaudeksi).

Blincyto on tarkoitettu vähintään 1-vuotiaille lapsille, nuorille ja nuorille aikuisille akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) hoitoon, kun aiemmat hoidot eivät ole tehonneet tai ovat lakanneet tehoamasta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Blincyto-valmistetta

Älä käytä Blincyto-valmistetta

- jos olet allerginen blinatumomabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Blincyto-hoidon aloittamista, jos jokin näistä koskee sinua. Blincyto ei ehkä sovi sinulle:

- jos sinulla on joskus ollut neurologisia häiriöitä, esimerkiksi vapinaa, epänormaaleja tuntemuksia, kouristuskohoituksia, muistinmenetyks, sekavuutta, ajan ja paikan tajun hämartymistä, tasapainohäiriöitä tai puhevaikeuksia. Jos sinulla on edelleen joitakin neurologisia häiriöitä tai sairauksia, kerro niistä lääkärille. Jos leukemia on levinnyt aivoihisi ja/tai selkäyttimeesi, lääkäri voi päättää, että tämä ongelma hoidetaan ensin, ennen kuin voit aloittaa Blincyto-hoidon. Lääkäri tekee neurologisen arvion ja tutkimuksia ennen kuin hän päättää, voidaanko sinulle antaa Blincyto-hoitoa. Saatat tarvita erityisen huolellista seuranta Blincyto-hoidon aikana.
- jos sinulla on jokin aktiivinen infektio.
- jos olet joskus saanut infuusioreaktion, kun olet aiemmin saanut Blincyto-valmistetta. Sen oireita voivat olla hengityksen vinkuminen, kasvojen ja kaulan punoitus, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet, alhainen tai korkea verenpaine.
- jos arvelet, että saatat tarvita rokotuksia lähitulevaisuudessa, esimerkiksi matkustaessasi ulkomaille. Joitakin rokotteita ei saa antaa Blincyto-hoidon aloittamista edeltävien kahden viikon aikana, Blincyto-hoidon aikana eikä hoitoa seuraavien kuukausien aikana. Lääkäri tarkistaa, voitko ottaa rokotuksen.

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista reaktioista Blincyto-hoidon aikana, sillä ne saattavat vaatia hoitoa ja annoksen muuttamista:

- jos saat kouristuskohoituksen, tai sinulle ilmaantuu puhevaikeuksia tai puheen sammaltamista, sekavuutta tai ajan ja paikan tajun hämartymistä tai tasapainovaikeuksia.
- jos sinulla on vilunväristyksiä tai puistatuksia tai kuumotuksen tunnetta. Sinun on mitattava kuume, sillä sinulla voi olla kuumetta – nämä voivat olla infektion oireita.
- jos sinulle kehittyy milloin tahansa lääkkeen annon (infuusion) aikana reaktio, johon liittyviä oireita voivat olla huimaus, pyörtymisen tunne, pahoinvointi, kasvojen turpoaminen, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen tai ihottuma.
- jos sinulla on kovaa ja jatkuvaa mahakipua, johon voi liittyä myös pahoinvointia ja oksentelua, sillä nämä voivat olla vakavan ja mahdollisesti hengenvaarallisen haimatulehduksen oireita.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee tällaisten reaktioiden mahdollisia merkkejä ja oireita.

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos tulet raskaaksi Blincyto-hoidon aikana. Lääkäri keskustele kanssasi lapsesi rokottamiseen liittyvistä varotoimenpiteistä.

Ennen jokaista Blincyto-hoitojaksoa sinulle annetaan lääkkeitä, jotka auttavat estämään niin kutsutun tuumorilyysioireyhtymän kehittymisen. Se on hoitoon liittyvä seurausvaikutus, joka voi olla hengenvaarallinen, ja sen aiheuttavat kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta johtuvat kemialliset häiriöt veressä. Sinulle saatetaan antaa myös kuumetta alentavia lääkkeitä.

Hoidon aikana, varsinkin ensimmäisinä päivinä hoidon aloittamisen jälkeen, sinulla voi esiintyä vaikea-asteinen veren valkosolujen puutos (neutropenia), johon voi liittyä kuumetta (kuumeinen neutropenia), tai maksaentsyymiarvojen tai veren virtsahappoarvon kohoamista. Veriarvojasi seurataan säännöllisin välein Blincyto-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Blincyto-valmistetta ei pidä käyttää alle 1-vuotiaiden lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Blincyto

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 48 tuntia viimeisen lääkeannoksen jälkeen. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus

Blincyto-valmisteen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta, mutta vaikutusmekanisminsa perusteella Blincyto voi vahingoittaa sikiötä. Älä käytä Blincyto-valmistetta raskauden aikana, paitsi jos lääkäri katsoo, että se on sinulle paras lääke.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos tulet raskaaksi Blincyto-hoidon aikana. Lääkäri keskustele kanssasi lapsesi rokottamiseen liittyvistä varotoimenpiteistä.

Imetys

Et saa imettää hoidon aikana etkä vähintään 48 tunnin aikana viimeisen hoitoannoksesi jälkeen. Ei tiedetä, erittykö Blincyto ihmisen rintamaitoon, mutta imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä raskaita koneita ja pidättäydy vaarallisista toiminnoista sinä aikana, kun sinulle annetaan Blincytoa. Blincyto voi aiheuttaa neurologisia ongelmia, kuten huimausta, kouristuskohtauksia, sekavuutta, koordinaatio- ja tasapainohäiriöitä.

Blincyto sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 24 tunnin infuusiota kohti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Blincyto-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten Blincyto-valmistetta annetaan

Blincyto-valmistetta annetaan laskimoon (infuusiona) jatkuvasti 4 viikon ajan infuusiopumppua käyttäen (tämä on yksi hoitojakso). Tämän jälkeen on 2 viikon tauko, jonka aikana infuusiota ei anneta. Infuusiokatetri on kiinnitetty sinuun koko ajan jokaisen hoitojakson aikana.

Blincyto-valmistetta annetaan yleensä 2 hoitajaksoa, jos sinulla on uusiutunut tai refraktaarinen akuutti lymfaattinen leukemia, tai 1 hoitajakso, jos sinulla on akuutin lymfaattisen leukemian minimaalinen jäännöstauti. Jos hoito tehoaa, lääkäri saattaa antaa vielä kolme hoitajaksoa lisää. Annettavien hoitajaksojen lukumäärä ja annoksen suuruus riippuvat siitä, kuinka hyvin siedät Blincyto-valmistetta ja kuinka se tehoaa sairauteesi. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, kuinka kauan hoitoa jatketaan. Lapsipotilaille, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin akuutti lymfaattinen leukemia, annetaan 1 Blincyto-hoitajakso. Hoito voidaan myös keskeyttää riippuen siitä, kuinka siedät Blincyto-valmistetta.

Jos sinulla on uusiutunut tai refraktaarinen akuutti lymfaattinen leukemia, suositellaan, että ensimmäisten 9 päivän aikana ja toisen hoitajakson 2 ensimmäisen päivän aikana hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa.

Jos sinulla on akuutin lymfaattisen leukemian minimaalinen jäännöstauti, suositellaan, että ensimmäisten 3 päivän aikana ja seuraavien hoitajaksojen 2 ensimmäisen päivän aikana hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa.

Lapsipotilaille, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin akuutti lymfaattinen leukemia, suositellaan, että Blincyto-hoitajakson ensimmäisten 3 päivän aikana hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa.

Jos sinulla on tai on ollut neurologisia häiriöitä, suositellaan, että ensimmäisten 14 päivän aikana hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, voitko jatkaa hoitoa kotona ensimmäisten päivien sairaalajakson jälkeen. Hoito voi vaatia sairaanhoitajan tekemän infuusiopussin vaihdon.

Lääkäri päättää, milloin Blincyto-infuusiopussi vaihdetaan. Vaihtoväli voi olla 1–4 vuorokautta. Infuusio voidaan antaa hitaammin tai nopeammin riippuen siitä, kuinka usein pussi vaihdetaan.

Ensimmäinen hoitajakso

Jos sinulla on uusiutunut tai refraktaarinen akuutti lymfaattinen leukemia ja painat vähintään 45 kg, ensimmäisen hoitajakson suositeltu aloitusannos on 9 mikrogrammaa vuorokaudessa yhden viikon ajan. Lääkäri voi nostaa annoksen tämän jälkeen 28 mikrogrammaan vuorokaudessa seuraavien kolmen viikon ajaksi.

Jos painat alle 45 kg, ensimmäisen hoitajakson suositeltu aloitusannos määritetään painosi ja pituutesi perusteella. Lääkäri voi nostaa annosta tämän jälkeen seuraavien kolmen viikon ajaksi.

Jos sinulla on akuutin lymfaattisen leukemian minimaalinen jäännöstauti, Blincyto-annos on 28 mikrogrammaa vuorokaudessa koko ensimmäisen hoitajakson ajan.

Alle 45 kg painaville lapsipotilaille, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin akuutti lymfaattinen leukemia, 1 hoitajakson suositeltu annos määritetään potilaan painon ja pituuden perusteella. Vähintään 45 kg painaville potilaille Blincyto-annos on 28 mikrogrammaa vuorokaudessa 1 hoitajakson ajan.

Seuraavat hoitajaksot

Jos lääkäri arvioi, että sinulle kannattaisi antaa useampia Blincyto-hoitajaksoja ja painat vähintään 45 kg, infuusiopumppu ohjelmoidaan antamaan 28 mikrogramman annos vuorokaudessa.

Jos lääkäri arvioi, että sinulle kannattaisi antaa useampia Blincyto-hoitajaksoja ja painat alle 45 kg, infuusiopumppu ohjelmoidaan antamaan painosi ja pituutesi perusteella määritetty annos.

Ennen jokaista Blincyto-hoitojaksoa annettavat lääkkeet

Ennen Blincyto-hoitoa sinulle annetaan muita lääkkeitä (esilääkitys), joilla pyritään ehkäisemään infuusioreaktioiden ja mahdollisten muiden haittavaikutusten kehittymistä. Tällaisia lääkkeitä voivat olla kortikosteroidit (esim. deksametasoni).

Infuusiokatetri

Jos sinulla on laskimokatetri infuusion antamista varten, on erittäin tärkeää, että pidät katetria ympäröivän ihon puhtaana, sillä siihen voi kehittyä infektio. Lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo sinulle, kuinka katetrikohtaa on hoidettava.

Infuusiopumppu ja -letkusto

Älä säädä itse infuusiopumpun asetuksia, vaikka pumppuun tulisi toimintahäiriö tai hälytysääni alkaisi soida. Jos muutat pumpun asetuksia, voit saada liian suuren tai liian pienen lääkeannoksen.

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos:

- pumppuun tulee toimintahäiriö tai pumpun hälytysääni alkaa soida.
- infuusiopussi tyhjenee jo ennen kuin se pitäisi vaihtaa.
- infuusiopumppu pysähtyy odottamatta. Älä yritä käynnistää pumppua uudelleen.

Lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo, kuinka selviydyt päivittäisistä toimistasi infuusiopumpun kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä haittavaikutuksista voivat olla vakavia.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:

- vilunväristyksiä, puistatuksia, kuumetta, nopea sydämen syke, alhainen verenpaine, lihassärkyä, väsymyksen tunnetta, yskää, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, punoitusta, turvotusta tai eritevuotoa vaurioituneella alueella tai kohdassa, josta infuusioletku menee ihon sisään – nämä voivat olla infektion merkkejä.
- neurologisia tapahtumia: vapinaa, sekavuutta, aivotointojen häiriöitä (enkefalopatia), vaikeuksia tuottaa tai ymmärtää puhetta (afasia), kouristuskohtaus.
- kuumetta, turvotusta, vilunväristyksiä, verenpaineen laskua tai nousua ja nesteen kertymistä keuhkoihin, ja oireet voivat muuttua vaikeiksi – nämä voivat olla niin kutsutun sytokiini-oireyhtymän merkkejä.
- kovaa ja jatkuvaa mahakipua, johon voi liittyä myös pahoinvointia ja oksentelua, sillä nämä voivat olla vakavan ja mahdollisesti hengenvaarallisen haimatulehduksen oireita.

Blincyto-hoito voi aiheuttaa tiettyjen veren valkosolujen vähenemistä, johon voi liittyä myös kuumetta (kuumeinen neutropenia tai neutropenia) tai se voi johtaa veren kalium-, virtsahappo- ja fosfaattipitoisuuksien suurenemiseen ja kalsiumpitoisuuden pienenemiseen (tuumorilyysioireyhtymä). Sinulta otetaan säännöllisin välein verikokeita Blincyto-hoidon aikana.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- veren bakteeri- tai virusinfektio tai muuntyyppinen infektio
- tiettyjen veren valkosolujen väheneminen, johon voi liittyä myös kuumetta ((kuumeinen) neutropenia, leukopenia), veren punasolujen väheneminen, verihiutaleiden väheneminen

- kuume, turvotus, vilunväristykset, verenpaineen lasku tai nousu ja nesteen kertyminen keuhkoihin, ja oireet voivat muuttua vaikeiksi (sytokiinioireyhtymä)
- unettomuus
- päänsärky, vapina
- nopea sydämen syke (takykardia)
- alhainen verenpaine
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, vatsakipu
- ihottuma
- selkäkipu, raajakipu
- kuume, kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turvotus, joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä (edeema), vilunväristykset
- alhaiset immunoglobuliiniarvot (immunoglobuliinit ovat vasta-aineita, jotka auttavat elimistöä taistelemaan infektioita vastaan)
- kohonneet maksaentsyymiarvot (ALAT, ASAT, GT)
- infuusioon liittyviä reaktioita voivat olla hengityksen vinkuminen, kasvojen ja kaulan punoitus, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine, korkea verenpaine.

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- vakava infektio, joka voi johtaa sisäelinten toiminnan lamaanumiseen, sokkiin tai kuolemaan (sepsis)
- keuhkokuume
- sieni-infektio
- kohonneet veren valkosoluarvot (leukosytoosi), tiettyjen veren valkosolujen puutos (lymfopenia)
- allerginen reaktio
- syöpähoidon jälkeen ilmaantuvat seurausvaikutukset, jotka johtavat veren kalium-, virtsahappo- ja fosfaattipitoisuuksien suurenemiseen ja veren kalsiumpitoisuuden pienenemiseen (tuumorilyysioireyhtymä)
- sekavuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen
- aivotointojen häiriöt (enkefalopatia), kuten puheen tuottamisen ja ymmärtämisen vaikeus (afasia), ihon pistely (parestasiat), kouristuskohtaus, ajattelun ja älyllisten toimintojen heikkeneminen, muistiongelmia, liikkeiden hallitsemisen vaikeus (ataksia)
- uneliaisuus, tunnottomuus, huimaus
- pään ja kaulan alueen hermostolliset häiriöt, kuten näköhäiriöt, silmäluomen riippuminen ja/tai kasvojen toisen puolen lihasten roikkuminen, kuulon heikkeneminen tai nielemisvaikeudet (aivohermosairaudet)
- hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet (hengenahdistus), hengästyneisyys (hengitysvajaus)
- kasvojen ja kaulan punoitus
- limaa tuottava yskä
- kohonnut veren bilirubiiniarvo
- luukipu
- rintakipu tai muu kipu
- joidenkin entsyymien, kuten verientsyymien, kohonneet arvot
- painon nousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- tulehdukseen liittyvä veren valkosolujen liiallinen aktivoituminen (hemofagosyyttinen histiosytoosi)
- suurentuneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- kuume, turvotus, vilunväristykset, verenpaineen lasku tai nousu ja nesteen kertyminen keuhkoihin; nämä oireet voivat olla vaikeita ja johtaa kuolemaan (sytokiinimyrsky)

- veren tihkuminen pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin (kapillaarivuoto-oireyhtymä)
- puhevaikeus

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia havaittiin enemmän lapsilla ja nuorilla:

- veren punasolujen väheneminen (anemia), verihiutaleiden väheneminen (trombosytopenia), tiettyjen veren valkosolujen väheneminen (leukopenia)
- kuume
- infuusioon liittyviä reaktioita voivat olla esimerkiksi kasvojen turvotus, alhainen verenpaine, korkea verenpaine (infuusioon liittyvä reaktio)
- painon nousu
- korkea verenpaine (hypertensio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Blincyto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:

- Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C - 8°C).
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmis liuos (Blincyto-liuos):

- Jääkaapissa säilytetty käyttövalmis liuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa. Vaihtoehtoisesti injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 27 °C) enintään 4 tuntia.

Laimennettu liuos (käyttövalmis infuusiopussi):

Jos infuusiopussi vaihdetaan kotona:

- Blincyto-infusioliuosta sisältävät infuusiopussit toimitetaan erityisessä kuljetuspakkauksessa, jossa on mukana kylmävaraajia.
 - Älä avaa kuljetuspakkausta.
 - Säilytä kuljetuspakkausta huoneenlämmössä (enintään 27 °C).
 - Älä säilytä kuljetuspakkausta jääkaapissa äläkä päästä sitä jäätymään.
- Sairaanhoitaja avaa kuljetuspakkauksen, ja infuusiopusseja säilytetään jääkaapissa siihen asti, kun infuusio aloitetaan.
- Jääkaapissa säilytettävät infuusiopussit on käytettävä 10 vuorokauden kuluessa infusioliuoksen valmistamisesta.
- Kun infusioliuos on otettu huoneenlämpöön (enintään 27 °C), se on annettava infuusiona 96 tunnin kuluessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Blincyto sisältää

- Vaikuttava aine on blinatumomabi. Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 38,5 mikrogrammaa blinatumomabia. Kun kuiva-aine liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, lopullinen blinatumomabipitoisuus on 12,5 mikrogrammaa/ml.
- Kuiva-aineen sisältämät muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti (E330), trehaloosidihydraatti, lysiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja natriumhydroksidi.
- Liuos (stabilointiliuos) sisältää sitruunahappomonohydraattia (E330), lysiinihydrokloridia, polysorbaatti 80:aa (E433), natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Blincyto on kuiva-aine välikonsentraatiksi ja liuos infuusionestettä varten, liuos.

Yhdessä Blincyto-pakkauksessa on:

- 1 lasinen injektiopullo, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista kuiva-ainetta.
- 1 lasinen injektiopullo, joka sisältää väritöntä tai kellertävää kirkasta liuosta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Blincyto-infusioliuos annetaan jatkuvana infuusiona laskimoon vakionopeudella infuusiopumppua käyttäen enintään 96 tunnin aikana.

Uusiutunut tai refraktaarinen pre-B-ALL

Suosittelut vuorokausiannokset määritetään kehonpainon perusteella. Jos potilas painaa vähintään 45 kg, hänelle annetaan kiinteä vuorokausiannos. Alle 45 kg painaville potilaille annos lasketaan kehon pinta-alan (BSA) perusteella. Uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoitoon suositellut vuorokausiannokset ovat oheisessa taulukossa.

Kehonpaino	1. hoitojakso			Myöhemmät hoitojaksot	
	Päivät 1–7	Päivät 8–28	Päivät 29–42	Päivät 1–28	Päivät 29–42
Vähintään 45 kg (<i>kiinteä annos</i>)	9 mikrog/vrk jatkuvana infuusiona	28 mikrog/vrk jatkuvana infuusiona	14 vrk:n hoitotauko	28 mikrog/vrk jatkuvana infuusiona	14 vrk:n hoitotauko
Alle 45 kg (<i>annos lasketaan kehon pinta-alan mukaan</i>)	5 mikrog/m ² /vrk jatkuvana infuusiona (<i>enintään 9 mikrog/vrk</i>)	15 mikrog/m ² /vrk jatkuvana infuusiona (<i>enintään 28 mikrog/vrk</i>)		15 mikrog/m ² /vrk jatkuvana infuusiona (<i>enintään 28 mikrog/vrk</i>)	

Lapsipotilaat, joilla on ensimmäistä kertaa uusiutunut korkean riskin pre-B-ALL, voivat saada 1 Blincyto-hoitojakson induktiohoidon ja vakautushoitona annetun 2 solunsalpaajahoitoblokin jälkeen. Oheinen taulukko sisältää kehonpainon mukaiset suositellut vuorokausiannokset lapsipotilaiden ensimmäistä kertaa uusiutuneen korkean riskin pre-B-ALL:n hoitoon induktiohoidon jälkeisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Yksi vakautushoitojakso	Kehonpaino vähintään 45 kg (<i>kiinteä annos</i>)	Kehonpaino alle 45 kg (<i>annos lasketaan kehon pinta-alan mukaan</i>)
Päivät 1–28	28 mikrog/vrk	15 mikrog/m ² /vrk (<i>enintään 28 mikrog/vrk</i>)

MRD-positiivinen pre-B-ALL

Suosittelu Blincyto-annos on 28 mikrog/vrk jokaisen 4 viikon hoitojakson ajan.

Aloitustilavuus (270 ml) on suurempi kuin potilaalle annettava tilavuus (240 ml), jotta varmistetaan että infuusioliuos saadaan täytettyä ja potilas saa täyden Blincyto-annoksen.

Noudata käyttövalmiin Blincyto-infusioliuoksen antamisessa käyttövalmiiseen pussiin kiinnitettyjä apteekin ohjeita ja annostelet infuusiota jollakin seuraavista vakionopeuksista:

- Infuusionopeus 10 ml/h ja infuusion kesto 24 tuntia
- Infuusionopeus 5 ml/h ja infuusion kesto 48 tuntia
- Infuusionopeus 3,3 ml/h ja infuusion kesto 72 tuntia
- Infuusionopeus 2,5 ml/h ja infuusion kesto 96 tuntia

Hoitava lääkäri valitsee infuusion keston ottaen huomioon infuusiopussien vaihtotiheyden ja potilaan painon. Aiottu potilaalle annettava Blincyto-hoitoannos ei muutu.

Aseptinen valmistaminen

Valmistamisessa infuusiota varten on noudatettava aseptista työskentelytapaa. Blincyton valmistaminen infuusiota varten:

- koulutetun henkilökunnan on valmistettava lääke infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa noudattaen hyvää menettelytapaa ja erityisesti parenteraalisten lääkkeiden aseptista valmistamista koskevia ohjeita.
- valmistus tapahtuu laminaarivirtauskaapissa tai mikrobiologisessa suojakaapissa noudattaen laskimoon annettavien lääkkeiden turvallista käsittelyä koskevia standardeja varotoimenpiteitä.

On erittäin tärkeää, että tässä kohdassa kuvattuja ohjeita lääkkeen valmistamisesta ja antamisesta noudatetaan huolellisesti lääkitysvirheiden (kuten yli- ja aliannostelun) välttämiseksi.

Muut ohjeet

- Blincyto on yhteensopiva polyolefiinista, dietyyliheksyyliiftalaattia (DEHP) sisältämättömästä PVC:stä ja etyyliivinyliasetaatista (EVA) valmistettujen infuusiopussien / infuusiopumpun lääkekasettien kanssa.
- Infuusion päätyttyä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Lisäksi tarvitaan seuraavat tarvikkeet, jotka **eivät** ole mukana pakkauksessa:

- Steriilejä kertakäyttöruiskuja
- 21–23 G:n neula (neuloja) (suositus)
- Injektionesteisiin käytettävää vettä
- Infuusiopussi, jossa on 250 ml natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä
 - Aseptisten siirtojen vähentämiseksi käytä esitäytettyä 250 ml:n infuusiopussia. **Blincyton annoslaskelmat perustuvat tavanomaisen ylitäytön sisältävään 265–275 ml:n natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestetilavuuteen.**
 - Käytä ainoastaan polyolefiinista, dietyyliheksyyliiftalaattia (DEHP) sisältämättömästä PVC:stä tai etyyliivinyliasetaatista (EVA) valmistettuja infuusiopusseja / infuusiopumpun lääkekasetteja.
- Polyolefiinista, DEHP:ta sisältämättömästä PVC:stä tai EVA:sta valmistettu infuusioletkusto, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin
 - Varmista, että letkusto on yhteensopiva infuusiopumpun kanssa.

Liuota Blincyto injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Blincyto-injektionesteiden sisällön liuottamiseen.

Esitäytä infuusioletku vain VALMISTA Blincyto-infuusioliuosta sisältävästä pussista. Älä esitäytä letkua natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä.

Blincyton liuottaminen käyttövalmiiksi

1. Määritä annoksen ja infuusion keston perusteella, montako Blincyto-injektionestepulloa tarvitaan.
2. Liuota kunkin Blincyto kuiva-ainetta välikonsentraattia varten sisältävän injektionestepullon sisältö käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon injektioruiskua käyttäen 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Suuntaa vesi Blincyto-injektionestepullon sisäseinämää kohti, älä suoraan kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen.
 - **Älä käytä liuosta (stabilointiliuosta) Blincyto kuiva-aineen liuottamiseen välikonsentraattia varten.**
 - Kun injektionesteisiin käytettävä vesi on lisätty kuiva-aineeseen välikonsentraattia varten, näin saadun käyttövalmiin liuoksen kokonaismäärä on 3,08 ml ja lopullinen Blincyto-pitoisuus on 12,5 mikrogrammaa/ml.

3. Pyörittele injektiopullon sisältöä varovasti välttämällä liiallista vaahdon muodostumista.
 - **Älä ravista.**
4. Tarkista silmämääräisesti liuottamisen aikana ja ennen infuusion antamista, ettei käyttövalmiissa liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Käyttövalmiin liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai kellertävää.
 - **Älä käytä, jos liuos on sameaa tai siinä on sakkaa.**

Blinicyto-infusioliuospuussin valmisteleminen käyttövalmiiksi

Varmista potilaalle määrätty annos ja infuusion kesto erikseen jokaisen Blinicyto-infusioliuospuussin kohdalla. Virheiden välttämiseksi **noudata Blinicyto-infusioliuospuussin valmistelussa taulukoissa 1 ja 2 ilmoitettuja määriä.**

- Taulukko 1, kun potilas painaa vähintään 45 kg
 - Taulukko 2, kun potilas painaa alle 45 kg
1. Käytä 250 ml:n esitäytettyä infusiopussia, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionestettä. Tällaisen esitäytetyn pussin kokonaisnestemäärä on yleensä 265–275 ml.
 2. Esikäsittele infusiopussi siirtämällä aseptisesti injektioruiskua käyttäen 5,5 ml liuosta (stabilointiliuosta) infusiopussiin. Sekoita pussin sisältö varovasti välttämällä vaahdon muodostumista. Hävitä jäljelle jäänyt liuos (stabilointiliuos).
 3. Siirrä aseptisesti injektioruiskua käyttäen tarvittava määrä käyttövalmista Blinicyto-liuosta infusiopussiin, joka sisältää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionestettä ja liuosta (stabilointiliuosta). Sekoita pussin sisältö varovasti välttämällä vaahdon muodostumista.
 - Käyttövalmiiksi liuotetun Blinicyton tarkka määrä vähintään 45 kg painaville potilaille on taulukossa 1.
 - Käyttövalmiiksi liuotetun Blinicyton tarkka määrä alle 45 kg painaville potilaille (kehon pinta-alan mukaan laskettu annos) on taulukossa 2.
 - Hävitä mahdollinen käyttämätöntä käyttövalmista Blinicyto-liuosta sisältävä injektiopullo.
 4. Kiinnitä infusiopussiin aseptisissa olosuhteissa infusioletku, jossa on steriili 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin. Varmista, että infusioletku on yhteensopiva infusiopumpun kanssa.
 5. Poista ilma infusiopussista. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytetään kannettavaa infusiopumppua.
 6. **Esitäytä infusioletku vain VALMISTA Blinicyto-infusioliuosta sisältävästä pussista.**
 7. Säilytä kylmässä 2–8 °C:ssa, ellei käytetä heti.

Taulukko 1. Vähintään 45 kg painavat potilaat: natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionesteen ja infusiopussiin lisättävien liuoksen (stabilointiliuoksen) ja käyttövalmiiksi liuotetun Blinicyton tilavuudet

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusioneste (aloitustilavuus)		250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)		
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infusioita varten)		5,5 ml		
			Käyttövalmiiksi liuotettu Blinicyto	
Infusion kesto	Annos	Infusionopeus	Tilavuus	Injektiopulloja
24 tuntia	9 mikrog/vrk	10 ml/tunti	0,83 ml	1
	28 mikrog/vrk	10 ml/tunti	2,6 ml	1
48 tuntia	9 mikrog/vrk	5 ml/tunti	1,7 ml	1
	28 mikrog/vrk	5 ml/tunti	5,2 ml	2
72 tuntia	9 mikrog/vrk	3,3 ml/tunti	2,5 ml	1
	28 mikrog/vrk	3,3 ml/tunti	8 ml	3

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)			250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)			5,5 ml	
Infusion kesto	Annos	Infusionopeus	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
			Tilavuus	Injektiopulloja
96 tuntia	9 mikrog/vrk	2,5 ml/tunti	3,3 ml	2
	28 mikrog/vrk	2,5 ml/tunti	10,7 ml	4

Taulukko 2. Alle 45 kg painavat potilaat: natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteen ja infuusiopussiin lisättävien liuoksen (stabilointiliuoksen) ja käyttövalmiiksi liuotetun Blincyton tilavuudet

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infusion kesto	Annos	Infusionopeus	BSA (m²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
24 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	10 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infusion kesto	Annos	Infusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
24 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	10 ml/tunti	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 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	5 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infusion kesto	Annos	Infusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
48 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	5 ml/tunti	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 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	3,3 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infusion kesto	Annos	Infusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
72 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	3,3 ml/tunti	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
96 tuntia	5 mikrog/m ² /vrk	2,5 ml/tunti	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			

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste (aloitustilavuus)				250 ml (tavanomaisen ylitäytön sisältävä tilavuus 265–275 ml)	
Liuos (stabilointiliuos) (kiinteä tilavuus 24, 48, 72 ja 96 tunnin mittaisia infuusioita varten)				5,5 ml	
Infuusion kesto	Annos	Infuusionopeus	BSA (m ²)*	Käyttövalmiiksi liuotettu Blincyto	
				Tilavuus	Injektiopulloja
96 tuntia	15 mikrog/m ² /vrk	2,5 ml/tunti	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 (Body Surface Area) = kehon pinta-ala

* Blincyto-hoidon turvallisuutta ei ole määritetty, kun kehon pinta-ala on alle 0,4 m².

Ohjeet lääkkeen antamisesta, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Antotapa

Tärkeää: Älä huuhtelee Blincyto-infuusioletkua, varsinkaan kun vaihdat infuusiopussin. Jos pussinvaihdon yhteydessä tai infuusion päättyessä suoritetaan huuhtelu, potilaan annos saattaa ylittyä, mikä voi johtaa komplikaatioihin. Käytettäessä moniluumenista laskimokatetria Blincyto on infusoitava oman luumeninsa kautta.

Blincyto-infusioliuos annetaan jatkuvana infuusiona laskimoon vakionopeudella infuusiopumppua käyttäen enintään 96 tunnin aikana.

Blincyto-infusioliuos on annettava käyttäen infuusioletkustoa, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova, 0,2 mikrometrin kiinteä (in-line) suodatin.

Steriiliyden säilyttämiseksi terveydenhoitohenkilökunnan on vaihdettava infuusiopussi vähintään 96 tunnin välein.

Säilytysolosuhteet ja kestoaika

Avaamattomat injektiopullot:

5 vuotta (2°C - 8°C)

Käyttövalmis liuos:

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 4 tuntia enintään 27 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava heti, paitsi jos käyttökuntoon saattamisessa on käytetty menetelmää, joka estää mikrobikontaminaation. Ellei sitä laimenneta heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos (käyttövalmis infuusiopussi)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 10 vuorokautta 2–8 °C:ssa tai 96 tuntia enintään 27 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmiit infuusiopussit on käytettävä heti. Ellei niitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.