

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BLINCYTO 38,5 mikrogramo milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių flakone yra 38,5 mikrogramo blinatumomabo (*blinatumomabum*).

Ištirpinus injekciniame vandenyje, galutinė blinatumomabo koncentracija yra 12,5 mikrogramo/ml.

Blinatumomabas yra gaminamas iš kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui.

BLINCYTO milteliai (milteliai koncentratui): balti arba balkšvi milteliai.

Tirpalas (stabilizatorius): bespalvis arba šiek tiek gelsvas, skaidrus tirpalas, kurio pH yra 7,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

BLINCYTO skirtas CD19 teigiamos recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) monoterapiniam gydymui suaugusiems. Pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, gydymas mažiausiai 2 tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) turi būti neveiksmingas ir nėra alternatyvių gydymo variantų.

BLINCYTO skirtas Filadelfijos chromosomai neigiamos CD19 teigiamos B ląstelių prekursorių ŪLL monoterapiniam gydymui suaugusiems pirmos arba antros visiškos remisijos metu, esant minimaliai liekamajai ligai (MLL) (0,1 % arba daugiau).

BLINCYTO skirtas Filadelfijos chromosomai neigiamos CD19 teigiamos B ląstelių prekursorių ŪLL monoterapiniam gydymui 1 mėnesio ar vyresniems vaikams, kurių liga po bent dviejų prieš tai skirtų gydymų nereaguoja į gydymą arba recidyvuoja, arba recidyvuoja po alogeninio hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo.

BLINCYTO skirtas didelės rizikos pirmojo atkryčio Filadelfijos chromosomai neigiamos CD19 teigiamos B ląstelių prekursorių ŪLL monoterapiniam gydymui 1 mėnesio ar vyresniems vaikams kaip konsoliduojamojo gydymo dalis (žr. 4.2 skyrių).

BLINCYTO skirtas naujai diagnozuotos Filadelfijos chromosomai neigiamos CD19 teigiamos B ląstelių prekursorių ŪLL monoterapiniam gydymui suaugusiems pacientams kaip konsoliduojamojo gydymo dalis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradedamas vadovaujant ir prižiūrint gydytojui, turinčiam piktybinių kraujo ligų gydymo patirties. Pacientams, gydomiems BLINCYTO, reikia duoti pacientų ir prižiūrinčių asmenų mokomąją brošiūrą ir paciento kortelę.

Recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergantį pacientą rekomenduojama hospitalizuoti gydymui pradėti mažiausiai pirmosioms 9 dienoms pirmojo ciklo metu ir pirmosioms 2 dienoms antrojo ciklo metu.

Filadelfijos chromosomai neigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, sergantį pacientą rekomenduojama hospitalizuoti gydymui pradėti mažiausiai pirmosioms 3 dienoms pirmojo ciklo metu ir pirmosioms 2 dienoms paskesnių ciklų metu.

Konsoliduojamojo gydymo fazės metu B ląstelių prekursorių ŪLL sergantį pacientą rekomenduojama hospitalizuoti pirmosioms 3 pirmojo ciklo dienoms ir pirmosioms 2 antrojo ciklo dienoms.

Pacientus, kuriems anksčiau buvo arba šiuo metu yra kliniškai reikšminga centrinės nervų sistemos (CNS) patologija (žr. 4.4 skyrių), rekomenduojama hospitalizuoti mažiausiai pirmosioms 14 dienų pirmojo ciklo metu. Antrojo ciklo metu rekomenduojama hospitalizuoti mažiausiai 2 dienoms ir klinikinis sprendimas turi būti pagrįstas BLINCYTO tolerancija pirmojo ciklo metu. Reikia imtis atsargumo priemonių, nes nustatyti vėlyvi pirmųjų neurologinių reiškinių pasireiškimo atvejai.

Pradedant ar atnaujinant visus kitus gydymo ciklus (pvz., jei infuzija laikinai sustabdoma 4 ar daugiau valandų), rekomenduojama sveikatos priežiūros specialisto priežiūra arba hospitalizavimas.

Dozavimas

Recidyvuojanti ar į gydymą nereaguojanti B ląstelių prekursorių ŪLL

Pacientui, sergančiam recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, galima atlikti 2 gydymo ciklus. Vieną gydymo ciklą sudaro 28 dienos (4 savaitės), kurio metu taikoma nuolatinė infuzija. Tarp gydymo ciklų daroma 14 dienų (2 savaitės) pertrauka, kurios metu vaistinio preparato nevartojama.

Pacientams, kurie po 2 gydymo ciklų pasiekė visišką remisiją (VR/VRd*), galima skirti ne daugiau kaip 3 papildomus konsoliduojamojo gydymo BLINCYTO ciklus, remiantis individualiu naudos ir rizikos santykio įvertinimu.

Rekomenduojama paros dozė nustatoma pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). Pacientams, kurių svoris yra 45 kg arba didesnis, skiriama fiksuota dozė, o pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 45 kg, dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno paviršiaus plotą (KPP).

1 lentelė. Rekomenduojamas BLINCYTO dozavimas sergantiems recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL

Kūno svoris	1 ciklas			Vėlesni ciklai	
	1–7 dienos	8–28 dienos	29–42 dienos	1–28 dienos	29–42 dienos
45 kg arba didesnis (fiksuta dozė)	9 µg per parą taikant nuolatinę infuziją	28 µg per parą taikant nuolatinę infuziją	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama	28 µg per parą taikant nuolatinę infuziją	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama
Mažiau nei 45 kg (pagal KPP apskaičiuota dozė)	5 µg/m ² per parą taikant nuolatinę infuziją (neviršyti 9 µg per parą)	15 µg/m ² per parą taikant nuolatinę infuziją (neviršyti 28 µg per parą)		15 µg/m ² per parą taikant nuolatinę infuziją (neviršyti 28 µg per parą)	

Premedikacijos ir papildomų vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos

Likus 1 valandai iki kiekvieno gydymo BLINCYTO ciklo pradžios, suaugusiems pacientams į veną reikia suleisti 20 mg deksametazono dozė.

Vaikai 10 mg/m² deksametazono dozė (neviršijant 20 mg) turi suvartoti per burną arba ji turi būti suleista į veną, likus 6–12 val. iki gydymo BLINCYTO pradžios (1 ciklas, 1 diena). Likus 30 min. iki gydymo BLINCYTO pradžios (1 ciklas, 1 diena), reikia skirti 5 mg/m² deksametazono per burną arba į veną.

Siekiant sumažinti karščiavimą, kiekvieno gydymo ciklo pirmųjų 48 valandų laikotarpiu rekomenduojama vartoti antipiretikų (pvz., paracetamolio).

Siekiant išvengti centrinės nervų sistemos ŪLL atkryčio, prieš gydymą BLINCYTO ir jį vartojant rekomenduojama profilaktinė intratekalinė chemoterapija.

Parengtinis gydymas pacientams, kurių navikinis pažeidimas yra išplitęs

Pacientams, kurių kaulų čiulpuose yra ≥ 50 % leukeminių blastų arba $> 15\,000$ leukeminių blastų mikrolitre periferinio kraujo, reikia skirti deksametazono (paros dozė negali būti didesnė kaip 24 mg).

B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL

Kai svarstoma skirti BLINCYTO Filadelfijos chromosomai neigiamai B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, gydyti, kiekybiškai įvertinama MLL turi būti patvirtinta validuotu tyrimo, kurio mažiausias jautrumas 10^{-4} (žr. 5.1 skyrių), rezultatai. Klinikiniai MLL tyrimai, nepriklausomai nuo pasirinkto metodo, turi būti atlikti atestuotoje laboratorijoje, kurioje tas metodas žinomas, laikantis nusistovėjusių metodologinių rekomendacijų.

Pacientams galima taikyti 1 indukcinio gydymo ciklą, po kurio eitų iki 3 papildomų konsoliduojamojo gydymo BLINCYTO ciklą. Vieną BLINCYTO indukcinio arba konsoliduojamojo gydymo ciklą sudaro 28 dienos (4 savaitės), kurio metu taikoma nuolatinė intraveninė infuzija, po jo daroma 14 dienų (2 savaitės) pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama (iš viso 42 dienos). Daugumai pacientų, kurie į gydymą blinatumomabu reaguoja, atsakas pasireiškia po 1 ciklo (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientų, kuriems hematologinis ir (ar) klinikinis pagerėjimas po 1 gydymo ciklo nepasireiškė, tolesnio gydymo potencialią naudą ir riziką turi įvertinti gydantis gydytojas. Rekomenduojamą paros dozę žr. 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas BLINCYTO dozavimas suaugusiems pacientams, sergantiems B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL

Kūno svoris	Gydymo ciklas (-ai)	
	1-28 dienos	29-42 dienos
45 kg arba didesnis (fiksuta dozė)	28 µg per parą	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama
Mažiau nei 45 kg (pagal KPP apskaičiuota dozė)	15 µg/m ² per parą (neviršyti 28 µg per parą)	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama

Premedikacijos ir papildomų vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos

Likus 1 valandai iki kiekvieno gydymo BLINCYTO ciklo pradžios, į veną reikia suleisti 100 mg prednizono arba lygiavertį vaistinio preparato (pvz., 16 mg deksametazono) dozę.

Siekiant sumažinti karščiavimą, kiekvieno gydymo ciklo pirmųjų 48 valandų laikotarpiu rekomenduojama vartoti antipiretikų (pvz., paracetamolio).

Siekiant išvengti centrinės nervų sistemos ŪLL atkryčio, prieš gydymą BLINCYTO ir jį vartojant rekomenduojama profilaktinė intratekalinė chemoterapija.

B ląstelių prekursorių ŪLL konsoliduojamojo gydymo fazės metu

BLINCYTO vartojamas taikant nuolatinę infuziją į veną pastoviu greičiu naudojant infuzinę pompą. Vieną gydymo ciklą sudaro 28 dienos (4 savaitės), jo metu taikoma nuolatinė infuzija, po to daroma 14 dienų (2 savaitės) pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama. Pacientams gali būti skiriama iki 4 BLINCYTO konsoliduojamojo gydymo ciklų.

Rekomenduojama paros dozė suaugusiems pagal kūno svorį pateikta 3 lentelėje. Pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau, skiriama fiksuota dozė, o pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 45 kg, dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno paviršiaus plotą (KPP).

3 lentelė. Rekomenduojamas BLINCYTO dozavimas suaugusiems B ląstelių prekursorių ŪLL konsoliduojamojo gydymo fazės metu

Kūno svoris	Konsoliduojamojo gydymo ciklai (1-4 ciklai)	
	1-28 dienos	29-42 dienos
45 kg arba didesnis (fiksuta dozė)	28 µg per parą	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama
Mažiau nei 45 kg (pagal KPP apskaičiuota dozė)	15 µg/m ² per parą (neviršyti 28 µg per parą)	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama

Didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL

Vaikams, sergantiems didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL, galima skirti 1 BLINCYTO gydymo ciklą po indukcinio gydymo ir 2 konsoliduojamosios chemoterapijos kursus. Vieną gydymo ciklą sudaro 28 dienos (4 savaitės), per kurį taikoma nuolatinė infuzija. Rekomenduojama paros dozė pagal kūno svorį vaikams pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Rekomenduojamas BLINCYTO dozavimas po indukcinės chemoterapijos vaikams, sergantiems didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL

Vienas konsolidacijos ciklas	Kūno svoris 45 kg arba daugiau (fiksota dozė)	Kūno svoris mažesnis nei 45 kg (pagal KPP apskaičiuota dozė)
1–28 dienos	28 µg/parą	15 µg/m ² per parą (neviršyti 28 µg per parą)

Premedikacijos ir papildomų vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijos

Likus ne daugiau kaip 1 valandai iki kiekvieno gydymo BLINCYTO ciklo pradžios, suaugusiems pacientams į veną reikia suleisti 20 mg deksametazono dozę.

Vaikams 5 mg/m² deksametazono (neviršijant 20 mg) reikia skirti prieš pirmąją BLINCYTO dozę pirmojo ciklo metu ir vėl pradėdant infuziją po 4 ar daugiau valandų pertraukos pirmojo ciklo metu.

Siekiant išvengti centrinės nervų sistemos ŪLL atkryčio, prieš gydymą BLINCYTO ir jį vartojant rekomenduojama profilaktinė intratekalinė chemoterapija.

Dozės koregavimai

Laikiną ar visišką (pagal reikalą) gydymo BLINCYTO nutraukimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jei pasireiškia toliau paminėtas sunkus (3 laipsnio) ar gyvybei pavojingas (4 laipsnio) toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių): citokinų išsiskyrimo sindromas, naviko irimo sindromas, toksinis poveikis nervų sistemai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir bet koks kitoks kliniškai reikšmingas toksinis poveikis.

Jei po nepageidaujamos reakcijos atsiradimo gydymas sustabdomas trumpiau nei 7 dienoms, reikia tęsti to paties ciklo gydymą iki iš viso 28 dienų infuzijos (į ciklą įskaitomos infuzijos dienos iki gydymo sustabdymo ir po jo). Jei gydymas dėl nepageidaujamos reakcijos sustabdomas ilgiau kaip 7 dienoms, reikia pradėti naują ciklą. Jei laikotarpis, per kurį išnyksta toksinis poveikis, trunka ilgiau kaip 14 dienų, gydymą BLINCYTO reikia nutraukti visam laikui, nebent toliau pateikiamoje 5 lentelėje nurodyta kitaip.

5 lentelė. Toksinio poveikio valdymo rekomendacijos (išskyrus IELSNS)

Toksinis poveikis	Laipsnis*	Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau	Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg
Citokinų išsiskyrimo sindromas, naviko irimo sindromas	3 laipsnis	Laikina sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis išnyks, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 9 µg paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 28 µg.	Laikina sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis išnyks, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 5 µg/m ² paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 15 µg/m ² .
	4 laipsnis	BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui.	BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui.

Toksinis poveikis	Laipsnis*	Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau	Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg
Toksinis poveikis nervų sistemai (išskyrus IELSNS)	3 laipsnis	Laikinaai sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis kaip 1 laipsnio (lengvas) ir mažiausiai 3 dienoms, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 9 µg paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 28 µg. Gydymą atnaujinant, reikalinga premedikacija 24 mg deksametazono doze. Po to deksametazono dozė laipsniškai sumažinama per 4 dienas. Jei toksinis poveikis pasireiškia vartojant 9 µg paros dozę arba neišnyksta ilgiau kaip 7 dienas, BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui.	Laikinaai sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis kaip 1 laipsnio (lengvas) ir mažiausiai 3 dienoms, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 5 µg/m ² paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 15 µg/m ² . Jei toksinis poveikis pasireiškia vartojant 5 µg/m ² paros dozę arba neišnyksta ilgiau kaip 7 dienas, BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui.
	4 laipsnis	BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui.	BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui.
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	3 laipsnis	Jei poveikis kliniškai reikšmingas, laikinaai sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis kaip 1 laipsnio (lengvas), po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 9 µg paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 28 µg.	Jei poveikis kliniškai reikšmingas, laikinaai sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis kaip 1 laipsnio (lengvas), po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 5 µg/m ² paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 15 µg/m ² .
	4 laipsnis	Apsvarstyti gydymo BLINCYTO nutraukimą visam laikui.	Apsvarstyti gydymo BLINCYTO nutraukimą visam laikui.
Kitokios kliniškai reikšmingos (gydančio gydytojo nuomone) nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnis	Laikinaai sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis kaip 1 laipsnio (lengvas), po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 9 µg paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 28 µg.	Laikinaai sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol toksinis poveikis taps ne sunkesnis kaip 1 laipsnio (lengvas), po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 5 µg/m ² paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 15 µg/m ² .
	4 laipsnis	Apsvarstyti gydymo BLINCYTO nutraukimą visam laikui.	Apsvarstyti gydymo BLINCYTO nutraukimą visam laikui.

* Remiantis Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijų (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) versija 4.0. 3 laipsnis yra sunkus ir 4 laipsnis yra gyvybei pavojingas.

6 lentelė. Su imunitinėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) gydymo rekomendacijos

Laipsnis ^a	Pasireiškiantys simptomai ^b	Veiksmai
1 laipsnis	IELSE balas – 7-9 ^c CAPD balas – 1-8* arba prislopinta sąmonė ^d : pabunda spontaniškai.	Laikina sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol IELSNS išnyks. Gydymą atnaujinant, reikalinga premedikacija iki 20 mg deksametazono doze per 1-3 valandas prieš atnaujinant blinatumomabo vartojimą. Stebėti neurologinius simptomus ir apsvarstyti konsultaciją su neurologu dėl tolesnio vertinimo ir gydymo. Apsvarstyti sedacijos nesukeliančių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) naudojimą priepuolių profilaktikai. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau</i> Apsvarstyti gydymą ne didesne nei 8 mg deksametazono doze, skiriama iki 3 kartų per 24 valandas. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg</i> Apsvarstyti gydymą deksametazonu, kurio bendra paros dozė neviršija 0,2-0,4 mg/kg (ne daugiau kaip 24 mg per parą).

Laipsnis ^a	Pasireiškiantys simptomai ^b	Veiksmai
2 laipsnis	IELSE balas – 3-6^c CAPD balas – 1-8* arba prislopinta sąmonė^d: pabunda nuo balso.	Laikina sustabdyti BLINCYTO vartojimą. Skirti deksametazono. <i>Pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau</i> Skirti 8 mg deksametazono dozę iki 3 kartų per parą (ne daugiau kaip 24 mg per parą) ne ilgiau kaip 2 paras arba iki tol, kol reiškinys išnyks, atsižvelgiant į tai, kas įvyks anksčiau. <i>Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg</i> Skirti ne mažesnę kaip 0,2-0,4 mg/kg bendrą deksametazono paros dozę (ne daugiau kaip 24 mg per parą) per 3 kartus ne ilgiau kaip 2 paras arba iki tol, kol reiškinys išnyks, atsižvelgiant į tai, kas įvyks anksčiau. Stebėti neurologinius simptomus ir apsvarstyti konsultaciją su neurologu bei kitais specialistais dėl tolesnio vertinimo ir gydymo. Apsvarstyti sedacijos nesukeliančių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) naudojimą priepuolių profilaktikai. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau</i> Laikina sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol IELSNS išnyks, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 9 µg paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 28 µg. Gydymą atnaujinant, reikalinga premedikacija iki 20 mg deksametazono doze per 1-3 valandas prieš atnaujinant blinatumomabo vartojimą. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg</i> Laikina sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol IELSNS išnyks, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 5 µg/m² paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 15 µg/m². Gydymą atnaujinant, reikalinga premedikacija 5 mg/m² deksametazono doze (didžiausia dozė – 20 mg) per 1-3 valandas prieš atnaujinant blinatumomabo vartojimą.

Laipsnis ^a	Pasireiškiantys simptomai ^b	Veiksmai
3 laipsnis	IELSE balas – 0-2^c $CAPD \geq 9$ arba prislopinta sąmonė^d: - pabunda tik stimuliuojant lytėjimu, arba traukuliai^d: - bet koks vietinio ar bendrojo pobūdžio klinikinis priepuolis, kuris greitai praeina, arba - elektroencefalogramoje (EEG) fiksuojami nekonvulsiniai traukuliai, kurie išnyksta įsikišus, arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas: - židininė / vietinė edema neurovizualizavimo srityje^d	Laikinais sustabdyti BLINCYTO vartojimą. Skirti deksametazono. <i>Pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau</i> Skirti 8 mg deksametazono dozę 3 kartus per parą (ne daugiau kaip 24 mg per parą), kol reiškinys susilpnės iki 1 ar mažesnio laipsnio, o tada mažinti pagal klinikinės indikacijas. <i>Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg</i> Skirti ne mažesnę kaip 0,2-0,4 mg/kg bendrą deksametazono paros dozę (ne daugiau kaip 24 mg per parą), kol reiškinys susilpnės iki 1 ar mažesnio laipsnio, o tada mažinti pagal klinikinės indikacijas. Stebėti neurologinius simptomus ir apsvarstyti konsultaciją su neurologu bei kitais specialistais dėl tolesnio vertinimo ir gydymo. Apsvarstyti sedacijos nesukeliančių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) naudojimą priepuolių profilaktikai. Taikyti palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti intensyviąją terapiją. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau</i> Laikinais sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol IELSNS išnyks, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 9 µg paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 28 µg. Gydymą atnaujinant, reikalinga premedikacija iki 20 mg deksametazono doze per 1-3 valandas prieš atnaujinant blinatumomabo vartojimą. Jei toksinis poveikis pasireiškia vartojant 9 µg paros dozę arba neišnyksta ilgiau kaip 7 dienas, BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg</i> Laikinais sustabdyti BLINCYTO vartojimą, kol IELSNS išnyks, po to atnaujinti gydymą BLINCYTO 5 µg/m² paros doze. Jei toksinis poveikis neatsinaujina, po 7 dienų paros dozę didinti iki 15 µg/m². Gydymą atnaujinant, reikalinga premedikacija 5 mg/m² deksametazono doze (didžiausia dozė – 20 mg per parą) per 1-3 valandas prieš atnaujinant blinatumomabo vartojimą. Jei toksinis poveikis pasireiškia vartojant 5 µg/m² paros dozę arba neišnyksta ilgiau kaip 7 dienas, BLINCYTO vartojimą nutraukti visam laikui. <i>Veiksmai, kuriuos reikia atlikti visiems pacientams</i> Jei pasireiškė daugiau nei vienas traukulių priepuolis, visam laikui nutraukti BLINCYTO vartojimą.

Laipsnis ^a	Pasireiškiantys simptomai ^b	Veiksmai
4 laipsnis	IELSE balas – 0^c <i>Negalima atlikti CAPD*</i> arba prislopinta sąmonė^d: - pacientas nepabudinamas arba jam pabudinti reikia stiprių ar pasikartojančių lytėjimo dirgiklių, arba - stuporas arba koma, arba traukuliai^d: - gyvybei pavojingas užsitęsęs priepuolis (> 5 min.), arba - pasikartojantys klinikiniai arba elektriniai priepuoliai, tarp kurių negrįžtama į pradinę padėtį, arba motorikos pažeidimai^d: - gilus židininis motorinis silpnumas, pvz., hemiparezė arba paraparezė, arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas ir (arba) smegenų edema^d su tokiais požymiais ar simptomais kaip: - difuzinė smegenų edema neurovizualizavimo srityje, arba - decerebracinė arba dekortikacinė kūno padėtis, arba - VI galvinio nervo paralyžius, arba - papiliarinė edema, arba - Kušingo sindromas	Visam laikui nutraukti BLINCYTO vartojimą. Skirti deksametazono. <i>Pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau</i> Skirti 8 mg deksametazono dozę 3 kartus per parą, kol reiškinys susilpnės iki 1 ar mažesnio laipsnio, o tada mažinti pagal klinikinės indikacijas. Arba apsvarstyti galimybę skirti po 1 000 mg metilprednizolono paros dozę į veną 3 dienas; mažinti pagal klinikinės indikacijas. <i>Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg</i> Skirti ne mažesnę kaip 0,2-0,4 mg/kg bendrą deksametazono paros dozę, kol reiškinys susilpnės iki 1 ar mažesnio laipsnio, o tada mažinti pagal klinikinės indikacijas. Arba apsvarstyti galimybę skirti 30 mg/kg metilprednizolono paros dozę (daugiausia 1 000 mg per parą) į veną padalytomis dozėmis 3 dienas; mažinti pagal klinikinės indikacijas. Stebėti neurologinius simptomus ir apsvarstyti konsultaciją su neurologu bei kitais specialistais dėl tolesnio vertinimo ir gydymo. Apsvarstyti sedacijos nesukeliančių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo) naudojimą priepuolių profilaktikai. Taikyti palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti intensyviąją terapiją.

12 metų ir vyresniems pacientams vertinti naudokite IELSE (imuninių efektorinių ląstelių sukeltos encefalopatijos) balus.

Jaunesniems kaip 12 metų pacientams naudokite vaikų delyro vertinimo Kornelio skalę (angl. *Cornell Assessment of Paediatric Delirium*, CAPD). Išsamesnę informaciją apie CAPD vertinimą žr. Lee, et al, 2019.

^a Remiantis Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) 2019 m. IELSNS klasifikacija.

^b Valdymas nustatomas pagal sunkiausią reiškinį, nesusijusį su jokia kita priežastimi.

^c Jei pacientas yra budrus ir gali atlikti IELSE vertinimą, įvertinti:

orientavimąsi (orientuojasi metuose, mėnesiuose, mieste, ligoninėje = 4 taškai); įvardijimą (įvardija 3 objektus, pavyzdžiui, parodo laikrodį, rašiklį, sagą = 3 taškai); komandų vykdymą (pavyzdžiui, „parodykite du pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ = 1 taškas); rašymą (geba parašyti standartinį sakinį = 1 taškas); dėmesio sutelkimą (suskaičiuoja dešimtimis nuo 100 atgaline tvarka = 1 taškas). Jei pacientas nėra budrus ir negali atlikti IELSE vertinimo (4 laipsnio IELSNS) = 0 taškų.

^d Nepriskiriama jokiai kitai priežastčiai.

^e Visos nuorodos į deksametazono skyrimą apima deksametazoną arba lygiavertčius vaistinius preparatus.

* Balai nuo 1 iki 8 gali reikšti, kad nėra jokių sutrikimų, yra 1 arba 2 laipsnio IELSNS ir kad reikia derinti su klinikiu vertinimu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia, žr. 5.1 skyrių. ≥ 75 metų pacientų gydymo BLINCYTO patirties yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Remiantis farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas netirtas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis farmakokinetikos analize, pradinės kepenų funkcijos įtaka blinatumomabo ekspozicijai nėra tikėtina, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas netirtas.

Vaikų populiacija

BLINCYTO skyrimo < 1 metų vaikams patirties yra nedaug. Turimi duomenys apie vaikus pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Vartojimo metodas

BLINCYTO skirtas leisti į veną.

Vaistinio preparato laikymo ir ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

BLINCYTO leiskite taikydami nuolatinę infuziją į veną pastoviu greičiu (naudodami infuzinę pompą) laikotarpiu iki 96 valandų. Pompa turi būti programuojama, užrakinama, neelastomerinė ir su aliarmo funkcija.

Pradinis tūris (270 ml) yra didesnis nei pacientui skiriamas tūris (240 ml) dėl intraveninės sistemos užpildymo, kad pacientas gautų visą BLINCYTO dozę.

Suleiskite paruoštą BLINCYTO galutinį infuzinį tirpalą pagal instrukcijas, nurodytas vaistinėje paruošto maišelio etiketėje, laikydamiesi vieno iš toliau nurodyto pastovaus infuzijos greičio:

- 10 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 24 valandos
- 5 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 48 valandos
- 3,3 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 72 valandos
- 2,5 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 96 valandos

Paruoštą BLINCYTO galutinį infuzinį tirpalą leiskite naudodami į veną iškištą vamzdelį, kuriame yra įmontuotas sterilus, nepirogeninis, mažai baltymus jungiantis 0,2 mikrometro vidinis filtras.

Svarbi pastaba. Neplaukite BLINCYTO infuzinės sistemos, ypač keisdami infuzijos maišelius. Jei keičiant maišelius ar infuzijos pabaigoje bus atliekamas plovimas, gali padidėti dozė ir kilti komplikacijų. Kai vaistai leidžiami per kelių spindžių venos kateterį, BLINCYTO būtina suleisti per tam skirtą spindį.

Infuzijos trukmę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į infuzijos maišelio keitimo dažnį ir paciento svorį. Tikslinė suvartojama terapinė BLINCYTO dozė išlieka ta pati.

Dėl su sterilumu susijusių priežasčių sveikatos priežiūros specialistas infuzijos maišelį turi keisti ne rečiau kaip kas 96 valandas.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymas (žr. 4.6 sk.)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Neurologiniai reiškiniai, įskaitant IELSNS

Buvo nervų sistemos sutrikimo, įskaitant mirtinus, atvejų. 3 laipsnio (CTCAE versija 4.0) ar sunkesni (sunkūs ar gyvybei pavojingi) nervų sistemos sutrikimai, įskaitant IELSNS, pasireiškę po gydymo blinatumomabu pradžios, buvo encefalopatija, traukuliai, kalbos sutrikimai, sąmonės sutrikimai, sumišimas ir dezorientacija bei koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai. Pacientams, kuriems pasireiškė nervų sistemos sutrikimas, laiko iki pirmojo sutrikimo pasireiškimo mediana buvo pirmosios 2 gydymo savaitės, dauguma reiškinų išnyko laikinai nutraukus gydymą, galutinai nutraukti gydymą BLINCYTO reikėjo nedažnai.

Senyviems pacientams labiau linkęs pasireikšti sunkus nervų sistemos sutrikimas, įskaitant kognityvinį sutrikimą, encefalopatiją ir sumišimą.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta nervų sistemos sutrikimo požymių ir simptomų (pvz., galvos svaigimas, hipoestezija, hiporefleksija, tremoras, dizesteziya, parestезija ir atminties pablogėjimas), neurologinių reiškinų (tokių kaip tremoras, galvos svaigimas, sumišimas, encefalopatija ir ataksija) atsirado dažniau. Šiems pacientams laiko iki pirmųjų neurologinių reiškinų pasireiškimo mediana buvo pirmasis gydymo ciklo laikotarpis.

Pacientų, kuriems anksčiau buvo arba yra kliniškai reikšminga CNS patologija (pvz., epilepsija, traukuliai, parėzė, afazija, insultas, sunkus smegenų pažeidimas, demencija, Parkinsono liga, smegenėlių liga, organinis smegenų sindromas ir psichozė), gydymo patirties yra nedaug, nes tokie pacientai į klinikines studijas įtraukiami nebuvo. Tokiems pacientams nervų sistemos sutrikimų atsiradimo rizika gali būti didesnė. BLINCYTO skiriant vartoti tokiems pacientams, reikia atidžiai įvertinti galimą naudą ir nervų sistemos sutrikimų atsiradimo riziką, be to, tokiu atveju gydymo laikotarpiu būtinas didesnis atsargumas.

Pacientų, kuriems yra dokumentuota aktyvi ŪLL, išplitusi CNS ar smegenų skystyje, gydymo blinatumomabu patirties yra nedaug. Vis dėlto pacientai klinikinių tyrimų metu buvo gydomi blinatumomabu po blastų pašalinimo iš smegenų skysčio taikant į CNS nukreiptą gydymą (pvz., intratekalinę chemoterapiją). Dėl to po smegenų skysčio išvalymo gydymą BLINCYTO pradėti galima.

Dauno sindromu sergantiems pacientams, taikant gydymą BLINCYTO, gali būti didesnė traukulių rizika; prieš pradėdant gydymą BLINCYTO šiems pacientams, reikia numatyti traukulių profilaktikos galimybę.

Rekomenduojama prieš gydymą BLINCYTO pradžią ištirti nervų sistemos būklę bei stebėti klinikinę paciento būklę, ar neatsiranda nervų sistemos sutrikimo, įskaitant IELSNS, požymių ir simptomų (pvz., atlikti rašymo testą, kuris galėtų būti išsamaus neurologinio įvertinimo dalis). Siekiant, kad tokie

požymiai ir simptomai išnyktų, gali reikėti arba laikinai, arba visam laikui nutraukti gydymą BLINCYTO ir (arba) gydymą kortikosteroidais (žr. 4.2 skyrių). Jei atsiranda traukulių, rekomenduojama antrinė profilaktika tinkamais vaistiniais preparatais nuo traukulių (pvz., levetiracetamu).

Infekcijos

Blinatumomabo vartojantiems pacientams buvo sunkių infekcijų, įskaitant sepsį, pneumoniją, bakteremiją, oportunistinę infekciją ir kateterio įvedimo vietos infekciją, atvejų, kai kurie iš jų buvo pavojingi gyvybei ar mirtini. Suaugusiems pacientams, kurių funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupę (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) prieš gydymą buvo 2, sunkių infekcijų pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kurių funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG buvo < 2. Pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, gydymo BLINCYTO patirties yra nedaug.

Reikia stebėti BLINCYTO gydomų pacientų klinikinę būklę, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, bei skirti tinkamą gydymą. Dėl infekcijų gydymo, gali tekti arba laikinai, arba visam laikui nutraukti gydymą BLINCYTO (žr. 4.2 skyrių).

Citokinų išsiskyrimo sindromas ir infuzinės reakcijos

Pranešta apie BLINCYTO gydytiems pacientams pasireiškusių citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS), kuris gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas (≥ 4 laipsnio) (žr. 4.8 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti CIS požymiai ir simptomai, yra karščiavimas, astenija, galvos skausmas, hipotenzija, bendro bilirubino kiekio padidėjimas ir pykinimas; nedažnai dėl tokių reiškinių teko nutraukti BLINCYTO vartojimą. Laikotarpio iki CIS reiškinio atsiradimo mediana buvo 2 dienos. Pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tokių reiškinių požymių ar simptomų.

Diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK) ir kapiliarų pralaidumo sindromas (KPS, pvz., hipotenzija, hipoalbuminemija, edema ir hemokoncentracija) dažnai būna susiję su CIS (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems pasireiškia kapiliarų pralaidumo sindromas, reikia nedelsiant pradėti gydyti.

Nedažnai pranešta apie su CIS susijusius hemofagocitinę histiocitozę/makrofagų aktyvinimo sindromą (MAS).

Infuzinių reakcijų gali būti neįmanoma kliniškai atskirti nuo CIS pasireiškimo (žr. 4.8 skyrių). Infuzinės reakcijos paprastai pasireiškia greitai, per 48 valandas nuo infuzijos pradžios. Vis dėlto kai kurie pacientai pranešė apie vėlyvą infuzinių reakcijų pasireiškimą arba jų pasireiškimą vėlesnių ciklų metu. Pacientus būtina atidžiai stebėti (ypač pradedant pirmąjį ir antrąjį gydymo ciklą), ar neatsiranda infuzinių reakcijų, ir jas tinkamai gydyti. Siekiant sumažinti karščiavimą, kiekvieno gydymo ciklo pirmųjų 48 valandų laikotarpiu rekomenduojama vartoti antipiretikų (pvz., paracetamolio). Siekiant sumažinti CIS riziką, svarbu gydymą BLINCYTO pradėti (1 ciklas, 1 – 7 dienos) rekomenduojama pradine doze, nurodyta 4.2 skyriuje.

Siekiant kontroliuoti tokius reiškinius, gali reikėti arba laikinai, arba visam laikui nutraukti gydymą BLINCYTO (žr. 4.2 skyrių).

Naviko irimo sindromas

BLINCYTO gydytiems pacientams buvo naviko irimo sindromo (NIS), kuris gali būti pavojingas gyvybei ar mirtinas (≥ 4 laipsnio), atvejų.

BLINCYTO vartojimo metu būtina skirti reikiamą NIS gydymą ir profilaktiką, įskaitant intensyvią hidrataciją ir šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų (pvz., alopurinolio ar rasburikazės) vartojimą, ypač jei pacientui yra didesnė leukocitozė arba navikinis pažeidimas yra labai išplitęs. Pacientus pirmųjų 48 valandų laikotarpiu po pirmosios infuzijos būtina atidžiai stebėti (įskaitant inkstų funkcijos ir skysčių pusiausvyros stebėjimą), ar neatsiranda NIS požymių ar simptomų. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, NIS pasireiškė dažniau nei pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ar kurių inkstų funkcija buvo normali. Siekiant kontroliuoti tokius reiškinius, gali reikėti arba laikinai, arba visam laikui nutraukti gydymą BLINCYTO (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija ir febrilinė neutropenija

BLINCYTO gydytiems pacientams pasireiškė neutropenija ir febrilinė neutropenija, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus. BLINCYTO infuzijos metu, ypač pirmosiomis 9 pirmo ciklo dienomis, būtina periodiškai stebėti laboratorinius parametrus (įskaitant, bet neapsiribojant leukocitų ir absoliutaus neutrofilų skaičiaus tyrimais) ir skirti tinkamą gydymą.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Gydymas BLINCYTO buvo susijęs su laikinu kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu. Dauguma tokių reiškinių atsirado pirmąją savaitę po gydymo pradžios, gydymo BLINCYTO sustabdyti ar nutraukti nereikėjo (žr. 4.8 skyrių).

Alanino aminotransferazės (ALAT), aspartato aminotransferazės (ASAT) ir gama-gliutamiltansferazės (GGT) aktyvumą bei bendrą bilirubino koncentraciją kraujyje reikia tirti prieš pradedant gydymą BLINCYTO ir jo metu, ypač per pirmųjų 2 ciklų pirmąsias 48 valandas. Siekiant kontroliuoti tokius reiškinius, gali reikėti arba laikinai, arba visam laikui nutraukti gydymą BLINCYTO (žr. 4.2 skyrių).

Pankreatitas

Klinikinių studijų metu ir vaistui esant rinkoje gauta pranešimų apie gyvybei pavojingus arba mirtinus pankreatito atvejus BLINCYTO vartojantiems pacientams. Kai kuriais atvejais prie pankreatito galėjo prisidėti gydymas didelėmis steroidų dozėmis.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda pankreatito požymių ir simptomų. Paciento vertinimas gali apimti medicininę apžiūrą, laboratorinį amilazės ir lipazės aktyvumo serume įvertinimą, pilvo organų radiologinį ištirimą, tokį kaip ultragarsas ir kitas atitinkamas diagnostines priemones. Siekiant kontroliuoti pankreatito pasireiškimą, gali reikėti arba laikinai, arba visam laikui nutraukti gydymą BLINCYTO (žr. 4.2 skyrių).

Leukoencefalopatija, įskaitant progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją

BLINCYTO vartojusiems pacientams buvo galvos magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) duomenų pokyčių, įskaitant leukoencefalopatiją, atvejų, ypač pacientams, kuriems anksčiau buvo atliktas galvos apšvitinimas ir taikyta antileukeminė chemoterapija (įskaitant gydymą didelėmis sisteminio poveikio metotreksato dozėmis ar intratekaliai skiriamu citarabinu). Klinikinė tokių radiologinio vaizdo pokyčių reikšmė nežinoma.

Kadangi gali pasireikšti progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL), pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda tokio sutrikimo požymių ir simptomų. Jei įtariamas toks sutrikimas, reikia apsvarstyti neurologo konsultacijos, smegenų MRT ir smegenų skysčio tyrimo reikalingumą, žr. 4.8 skyrių.

CD19 neigiamos ligos atkryptis

Gauta pranešimų apie BLINCYTO vartojantiems ir atkryptį patyrusiems pacientams pasireiškusių CD19 neigiamą B ląstelių prekursorių ŪLL. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas CD19 ekspresijos vertinimui atliekant kaulų čiulpų tyrimą.

Kilmės perėjimas iš ŪLL į ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML)

Apie BLINCYTO vartojančių ir atkryptį patyrusių pacientų, įskaitant pacientus be imunofenotipinių ir (arba) citogenetinių nenormalumų pradinės diagnozės metu, kilmės perėjimą iš ŪLL į ŪML pranešama retai. Visi atkryptį patyrę pacientai turi būti stebimi dėl ŪML.

Imunizavimas

Imunizavimo gyvomis virusų vakcinomis saugumas gydymo BLINCYTO metu arba po jo netirtas. Skiepyti gyvomis virusų vakcinomis nerekomenduojama mažiausiai 2 savaites prieš gydymo BLINCYTO pradžią, gydymo metu bei tol, kol B limfocitų kiekis po paskutinio gydymo ciklo taps normalus.

Dėl blinatumomabo vartojimo nėštumo metu, naujagimiams gali sumažėti B ląstelių. Todėl naujagimius reikia stebėti, ar nesumažėja B ląstelių ir skiepijamą gyvomis virusų vakcinomis reikia atidėti kol kūdikio B ląstelių skaičius taps normalus (žr. 4.6 skyrių).

Kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo BLINCYTO metu ir mažiausiai 48 valandas po jo. (žr. 4.6 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo klaidos

Gydymo BLINCYTO metu buvo vaistinio preparato vartojimo klaidų atvejų. Labai svarbu tiksliai laikytis vaistinio preparato ruošimo (įskaitant tirpinimą ir skiedimą) ir vartojimo instrukcijų, kad būtų sumažinta vaistinio preparato vartojimo klaidų (įskaitant per mažos ir per didelės dozės suvartojimą) rizika (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato dozėje, gaunamoje per 24 valandų trukmės infuziją, yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Tyrimų *in vitro* su žmogaus hepatocitais rezultatai rodo, kad blinatumomabas neveikia CYP450 fermentų aktyvumo.

Gydymo BLINCYTO pradėjimas sukelia laikiną citokinų, kurie gali slopinti CYP450 fermentus, išsiskyrimą pirmosiomis gydymo dienomis. Jei pacientas vartoja vaistinių preparatų, kurie yra CYP450 ir pernešiklių substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras, tuo laikotarpiu būtina stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamo poveikio (pvz., vartojant varfarino), arba tirti vaistinių preparatų koncentraciją (pvz., vartojant ciklosporino). Gali reikėti pagal poreikį koreguoti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo blinatumomabu metu ir mažiausiai 48 valandas po jo (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su blinatumomabu neatlikta. Atliekant toksinio poveikio embriono ir vaisiaus raidai tyrimą su pelėmis, pelių pakeičiamosios (angl. *murine surrogate*) molekulės praėjo pro placentą, bet toksinio poveikio embrionui ar teratogeninio poveikio nesukėlė (žr. 5.3 skyrių). Stebėtas tikėtinas B ir T ląstelių kiekio sumažėjimas vaikingoms pelėms, tačiau poveikis vaisiaus kraujui netirtas.

Duomenų apie blinatumomabo vartojimą nėštumo metu nėra.

Blinatumomabo nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Vartojant blinatumomabą nėštumo metu, dėl vaistinio preparato farmakologinių savybių naujagimiams gali sumažėti B ląstelių. Todėl naujagimius reikia stebėti, ar nesumažėja B ląstelių ir skiepijimą gyvomis virusų vakcinomis reikia atidėti, kol kūdikio B ląstelių skaičius taps normalus (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar blinatumomabas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl blinatumomabo farmakologinių savybių rizikos žindančiam kūdikiui atmesti negalima. Todėl atsargumo dėlei žindyti negalima gydymo blinatumomabu metu bei mažiausiai 48 valandas po jo.

Vaisingumas

Blinatumomabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. 13 savaičių toksinio poveikio tyrimų su pelių pakeičiamąja molekule metu nepageidaujamo poveikio pelių patinų ir patelių reprodukciniams organams nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Blinatumomabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Gali pasireikšti sumišimas ir dezorientacija, koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimas bei traukulių ir sąmonės sutrikimų rizika (žr. 4.4 skyrių). Kadangi gali atsirasti nervų sistemos reiškinių, blinatumomabo vartojantiems pacientams gydymo metu negalima vairuoti, atlikti rizikingus veiksmus ar valdyti pavojų kelti galinčius mechanizmus. Pacientams reikia pasakyti, kad gali pasireikšti nervų sistemos reiškinių.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Bendra nepageidaujamų reakcijų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos atliekant B ląstelių prekursorių ŪLL sergančių pacientų klinikinius tyrimus (N = 1 045).

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, galinčios pasireikšti gydymo blinatumomabu metu, yra infekcijos (22,6 %), neurologiniai reiškiniai (12,2 %), neutropenija / febrilinė neutropenija (9,1 %), citokinų išsiskyrimo sindromas (2,7 %) ir naviko irimo sindromas (0,8 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo: karščiavimas (70,8 %), infekcijos – patogenai nepatiksinti (41,4 %), su infuzija susijusios reakcijos (33,4 %), galvos skausmas (32,7 %), pykinimas (23,9 %), anemija (23,3 %), trombocitopenija (21,6 %), edema (21,4 %), neutropenija (20,8 %), febrilinė neutropenija (20,4 %), viduriavimas (19,7 %), vėmimas (19,0 %), išbėrimas (18,0 %), kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (17,2 %), kosulys (15,0 %), bakteriniai infekciniai susirgimai (14,1 %), tremoras (14,1 %), citokinų išsiskyrimo sindromas (13,8 %), leukopenija (13,8 %), vidurių užkietėjimas (13,5 %), imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimas (13,4 %), virusiniai infekciniai susirgimai (13,3 %), hipotenzija (13,0 %), nugaros skausmas (12,5 %), šaltkrėtis (11,7 %), pilvo skausmas (10,6 %), tachikardija (10,6 %), nemiga (10,4 %), galūnių skausmas (10,1 %) ir grybeliniai infekciniai susirgimai (9,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos nustatytos pagal praneštą bendrą kiekvienos nepageidaujamos reakcijos dažnį B ląstelių prekursorių ŪLL sergančių pacientų klinikinių tyrimų (N = 1 045) metu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥ 1/10)	Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)
Infekcijos ir infestacijos	Bakterinės infekcijos ^{a, b} Virusinės infekcijos ^{a, b} Infekcijos – patogenai nepatiksinti ^{a, b}	Sepsis Pneumonija Grybelinės infekcijos ^{a, b}	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija Mažakraujystė ¹ Neutropenija ² Trombocitopenija ³ Leukopenija ⁴	Leukocitozė ⁵ Limfopenija ⁶	Limfadenopatija Hematofaginė histiocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Citokinų išsiskyrimo sindromas ^a	Padidėjęs jautrumas	Citokinų kaskada (angl. <i>cytokine storm</i>)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Naviko irimo sindromas	
Psichikos sutrikimai ^a	Nemiga ¹⁸	Sumišimas ¹⁸ Dezorientacija ¹⁸	
Nervų sistemos sutrikimai ^a	Galvos skausmas ¹⁸ Tremoras ¹⁸	Encefalopatija ¹⁸ Afazija ¹⁸ Parestezija ¹⁸ Traukuliai ¹⁸ Kognityvinis sutrikimas ¹⁸ Atminties pablogėjimas Svaigulys ¹⁸ Mieguistumas ¹⁸ Hipoeztezija ¹⁸ Galvinių nervų sutrikimas ^b Ataksija ¹⁸ Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)	Kalbos sutrikimas ¹⁸
Širdies sutrikimai	Tachikardija ⁷		
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija ⁸ Hipertenzija ⁹	Veido ir kaklo paraudimas	Kapiliarų pralaidumo sindromas

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥ 1/10)	Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dusulys Produktyvus kosulys Kvėpavimo nepakankamumas Švokštimas	Dusulys fizinio krūvio metu Ūmus kvėpavimo nepakankamumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Viduriavimas Vėmimas Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas		Pankreatitas ^a
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hiperbilirubinemija ^{a, 10}	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ¹¹		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Galūnių skausmas	Kaulų skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas ¹² Šaltkrėtis Edema ¹³	Krūtinės skausmas ¹⁴ Skausmas	
Tyrimai	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ^{a, 15} Imunoglobulinų kiekio sumažėjimas ¹⁶	Padidėjęs svoris Šarminės fosfatazės kraujyje padidėjimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ¹⁷		

^a Papildomos informacijos pateikiama poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

^b MedDRA aukščiausio lygio grupės terminas (MedDRA versija 23.0).

Nepageidaujamo poveikio terminai, nusakantys tą pačią medicininę sąvoką ar būklę, buvo sugrupuoti ir aukščiau esančioje lentelėje pateikti kaip viena nepageidaujama reakcija. Toliau nurodyti terminai, apibūdinantys tam tikrą nepageidaujamą reakciją:

¹ Anemija apima anemiją ir hemoglobino kiekio sumažėjimą.

² Neutropenija apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.

³ Trombocitopenija apima sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją.

⁴ Leukopenija apima leukopeniją ir sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių.

⁵ Leukocitozė apima leukocitozę ir padidėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių.

⁶ Limfopenija apima sumažėjusį limfocitų skaičių ir limfopeniją.

⁷ Tachikardija apima sinusinę tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją, tachikardiją, prieširdžių tachikardiją ir skilvelių tachikardiją.

⁸ Hipotenzija apima sumažėjusį kraujospūdį ir hipotenziją.

⁹ Hipertenzija apima padidėjusį kraujospūdį ir hipertenziją.

¹⁰ Hiperbilirubinemija apima padidėjusią bilirubino koncentraciją ir hiperbilirubinemiją.

¹¹ Išbėrimas apima eritemą, išbėrimą, eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulinį-papulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą, kateterio vietos išbėrimą, pustulinį išbėrimą, genitalijų išbėrimą, papulinį išbėrimą ir vezikulinį išbėrimą.

¹² Karščiavimas apima kūno temperatūros padidėjimą ir karščiavimą.

¹³ Edema apima kaulų čiulpų edemą, periorbitinę edemą, akių vokų edemą, akių edemą, lūpų edemą, veido edemą, lokalizuotą edemą, generalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą, infuzijos vietos edemą, inkstų edemą, kapšelio edemą, genitalijų edemą, plaučių edemą, gerklų edemą, angioneurozinę edemą, edemą aplink burną ir limfedemą.

¹⁴ Krūtinės skausmas apima nemalonų pojūtį krūtinės srityje, krūtinės skausmą, skeleto ir raumenų krūtinės skausmą ir su širdimi nesusijusį krūtinės skausmą.

¹⁵ Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas apima alanino aminotransferazės padidėjimą, aspartato aminotransferazės padidėjimą, gama gliutamilttransferazės padidėjimą, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, kepenų funkcijos tyrimo rezultatų padidėjimą ir transaminazių aktyvumo padidėjimą.

¹⁶ Imunoglobulinų kiekio sumažėjimas apima sumažėjusią imunoglobulino G koncentraciją kraujyje, sumažėjusią imunoglobulino A koncentraciją kraujyje, sumažėjusią imunoglobulino M koncentraciją kraujyje, sumažėjusią globulinų koncentraciją, hipogamaglobulinemiją, hipoglobulinemiją ir imunoglobulinų kiekio sumažėjimą.

¹⁷ Su infuzija susijusios reakcijos yra sudėtinis terminas, kuris apima su infuzija susijusios reakcijos terminą ir šias reakcijas, kurios pasireiškia per pirmąsias 48 valandas po infuzijos, ir reakcijas, kurios tęsiasi ≤ 2 dienas: karščiavimas, citokinų išsiskyrimo sindromas, hipotenzija, raumenų skausmas, ūmus inkstų pažeidimas, hipertenzija, išbėrimas, tachipnėja, veido patinimas, veido edema ir eriteminis išbėrimas.

¹⁸ Reiškiniai gali būti susiję su IELSNS.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neurologiniai reiškiniai, įskaitant IELSNS

Atsitiktinių imčių III fazės klinikinio tyrimo (N = 267) metu ir vienos grupės II fazės tyrimo (N = 189) metu 66,0 % pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL ir gydytų BLINCYTO, patyrė vieną ar daugiau nervų sistemos nepageidaujamų reakcijų (įskaitant psichikos sutrikimus), daugiausia apimančių CNS. Sunkių ir ≥ 3 laipsnio nervų sistemos nepageidaujamų reakcijų atsirado atitinkamai 11,6 % ir 12,1 % pacientų, dažniausiai pasireiškusių sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija, tremoras, afazija ir sumišimas. Dauguma nervų sistemos reiškinių (80,5 %) klinikiu požiūriu buvo laikini ir išnyko sustabdžius gydymą BLINCYTO. Laiko iki pirmo reiškinio atsiradimo mediana buvo pirmosios 2 gydymo savaitės. Ankstesnio II fazės vienos grupės klinikinio tyrimo metu gautas pranešimas apie mirtiną encefalopatijos atvejį.

Pranešta apie 62,2 % suaugusių pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, pasireiškusių nervų sistemos reiškinius (N = 45). Apie sunkius ir ≥ 3 laipsnio nervų sistemos reiškinius pranešta 13,3 % suaugusiųjų pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančios ar į gydymą nereaguojančios B ląstelių prekursorių ŪLL.

Apie nervų sistemos reiškinius buvo pranešta 71,5 % suaugusių pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL (N = 137), 22,6 % pacientų pasireiškė sunkūs reiškiniai. Atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 16,1 % ir 2,2 % suaugusių pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL.

Apie nervų sistemos reiškinius buvo pranešta 61,2 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, konsoliduojamojo gydymo fazės metu, kai BLINCYTO buvo skiriamas pakaitomis su chemoterapija (N = 147). Konsoliduojamojo gydymo fazės metu atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 28,6 % ir 2,0 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL.

Apie IELSNS, įskaitant 3 ir aukštesnio laipsnio IELSNS, buvo pranešta per klinikinius tyrimus ir po pateikimo į rinką. Dažniausi klinikiniai IELSNS požymiai buvo sumišimas, afazija, dezorientacija, pakitusi sąmonė, dizartrijs, encefalopatija, traukuliai, psichikos būklės pokyčiai, mieguistumas ir disgrafija.

Laikas iki IELSNS pasireiškimo svyravo nuo 0 iki 299 dienų, o dauguma IELSNS požymių pasireiškė per pirmąsias tris savaites.

Informacijos apie klinikinę nervų sistemos reiškinių ir IELSNS kontrolę pateikiama 4.2 skyriuje.

Infekcijos

Pranešta apie BLINCYTO gydymams pacientams pasireiškusią gyvybei pavojingą ar mirtiną (≥ 4 laipsnio) virusinę, bakterinę ir grybelių infekcijas. Be to, buvo virusinės infekcijos (pvz., Polyoma (BK)) suaktyvėjimo atvejų II fazės klinikinio tyrimo, atlikto su Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergančiais pacientais, metu. Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergantiems pacientams, kurių funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG gydymo pradžioje buvo 2, sunkios infekcijos pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kurių funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG buvo < 2 .

Apie infekcijas buvo pranešta 34,7 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, konsoliduojamojo gydymo fazės metu, kai BLINCYTO buvo skiriamas pakaitomis su chemoterapija (N = 147). Konsoliduojamojo gydymo fazės metu atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 28,6 % ir 10,2 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL.

Informacijos apie klinikinę infekcijos kontrolę pateikiama 4.4 skyriuje.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Atsitiktinių imčių III fazės klinikinio tyrimo (N = 267) metu ir vienos grupės II fazės tyrimo (N = 189) metu 14,7 % pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, gydytų BLINCYTO, pasireiškė CIS. Sunkios CIS reakcijos pasireiškė 2,4 % pacientų, laiko iki jų pasireiškimo mediana buvo 2 dienos.

Citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškė 8,9 % suaugusiųjų pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL (N = 45), 2,2 % pacientų pasireiškė sunkūs reiškiniai. Apie ≥ 3 arba ≥ 4 laipsnio reiškinius nepranešta.

Pranešta apie 2,9 % suaugusių pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, pasireiškusių citokinų išsiskyrimo sindromą (N = 137). Pranešta apie 3 laipsnio ir sunkius reiškinius, pasireiškusių po 1,5 % suaugusių pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL; apie ≥ 4 laipsnio reiškinius pranešimų negauta.

Apie citokinų išsiskyrimo sindromą buvo pranešta 15,6 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, konsoliduojamojo gydymo fazės metu, kai BLINCYTO buvo skiriamas pakaitomis su chemoterapija (N = 147). Konsoliduojamojo gydymo fazės metu atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 4,1 % ir 0,7 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL.

Kapiliarų pralaidumo sindromas nustatytas 1 pacientui iš II fazės klinikiniame tyrime dalyvavusių suaugusiųjų, sergančių Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, bei 1 pacientui iš II fazės klinikiniame tyrime dalyvavusių suaugusiųjų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL. Kapiliarų pralaidumo sindromas nenustatytas suaugusiesiems II fazės klinikinio tyrimo pacientams, sergantiems Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL. Apie kapiliarų pralaidumo sindromą buvo pranešta 1 pacientui (0,7 %), sergančiam CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, konsoliduojamojo gydymo fazės metu, kai BLINCYTO buvo skiriamas pakaitomis su chemoterapija (N = 147); reiškinys buvo 3 laipsnio.

Informacijos apie klinikinę CIS kontrolę pateikiama 4.4 skyriuje.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Atsitiktinių imčių III fazės klinikinio tyrimo (N = 267) metu ir vienos grupės II fazės tyrimo (N = 189) metu 22,4 % pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, gydytų BLINCYTO, padidėjo kepenų fermentų aktyvumas ir su tuo susiję požymiai ir simptomai. Sunkių ir ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų (tokių kaip ALAT aktyvumo padidėjimas, ASAT aktyvumo padidėjimas ir bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas) pasireiškė atitinkamai 1,5 % ir 13,6 % pacientų. Laiko nuo gydymo BLINCYTO pradžios iki pirmojo reiškinio atsiradimo mediana buvo 4 dienos.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas pasireiškė 17,8 % suaugusiųjų pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL (N = 45), 2,2 % pacientų pasireiškė sunkūs reiškiniai. Atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 13,3 % ir 6,7 % suaugusių pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL.

Pranešta apie 12,4 % suaugusių pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, pasireiškusius kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejus (N = 137). Atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 8,0 % ir 4,4 % suaugusių pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL.

Apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejus buvo pranešta 15,6 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, konsoliduojamojo gydymo fazės metu, kai BLINCYTO buvo skiriamas pakaitomis su chemoterapija (N = 147). Konsoliduojamojo gydymo fazės metu atitinkamai buvo pranešta apie ≥ 3 ir ≥ 4 laipsnio reiškinius 8,8 % ir 2,7 % suaugusių pacientų, sergančių CD19 teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL.

Kepenų nepageidaujamos reakcijos paprastai tęsėsi trumpai ir greitai išnykdavo (gydymas BLINCYTO dažnai net nebūdavo sustabdomas).

Informacijos apie klinikinę kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo kontrolę pateikiama 4.4 skyriuje.

Pankreatitas

Klinikinių studijų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie gyvybei pavojingus arba mirtinus pankreatito atvejus BLINCYTO vartojantiems pacientams. Laiko iki pradžios mediana buvo 7,5 dienos. Informacijos apie pankreatito kontrolę pateikta 4.4 skyriuje.

Leukoencefalopatija, įskaitant progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją

Pranešta apie leukoencefalopatijos atvejus. Pacientams, kurių smegenų MRT / kompiuterinės tomografijos (KT) duomenys atitiko leukoencefalopatijos požymius, tuo pat metu atsirado sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant sumišimą, tremora, kognityvinį sutrikimą, encefalopatiją ir traukulius. Nors ir yra progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) pasireiškimo galimybė, apie patvirtintus PDL atvejus klinikinių tyrimų metu nepranešta.

Vaikų populiacija

BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, buvo vertinami dviejuose atvirose tyrimuose: vienos grupės, I/II fazės tyrimo (MT103-205) ir atsitiktinių imčių, kontroliuojamame III fazės tyrimo (20120215).

Tyrimas MT103-205 buvo dozės didinimo / vertinimo tyrimas su vaikais, kurie sirgo recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL; šio I/II fazės, vienos grupės dozės didinimo / vertinimo tyrimo (MT103-205) metu 70 pacientų (amžius – nuo 7 mėn. iki 17 metų) buvo gydomi taikant rekomenduojamą dozavimo planą.

Dažniausiai buvo pranešama apie tokias sunkias nepageidaujamas reakcijas, kaip karščiavimas (11,4 %), febrilinė neutropenija (11,4 %), citokinų išsiskyrimo sindromas (5,7 %), sepsis (4,3 %), su prietaisu susijusi infekcija (4,3 %), perdozavimas (4,3 %), traukuliai (2,9 %), kvėpavimo nepakankamumas (2,9 %), hipoksija (2,9 %), pneumonija (2,9 %) ir daugybinis organų nepakankamumas (2,9 %).

BLINCYTO gydytiems vaikams nepageidujamų reakcijų tipas buvo panašus į nustatytąjį suaugusiems pacientams. Nepageidujamos reakcijos, kurios vaikams pasireiškė dažniau (≥ 10 % skirtumas), palyginti su suaugusiųjų populiacija, buvo anemija, trombocitopenija, leukopenija, karščiavimas, su infuzija susijusios reakcijos, padidėjęs svoris ir hipertenzija.

Nepageidujamų reakcijų tipas ir dažnumas buvo panašūs skirtinguose vaikų populiacijos pogrupiuose (sudarytuose pagal lytį, amžių ir geografinį regioną).

Vartojant didesnę, nei rekomenduojama, dozę tyrimo MT103-205 metu, atsirado su gyvybei pavojingu citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS) ir naviko irimo sindromu (NIS) susijusio mirtino širdies nepakankamumo atvejų, žr. 4.4 skyrių.

BLINCYTO taip pat buvo vertinamas vaikams, sergantiems didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL, atliekant atsitiktinių imčių kontroliuojamą atvirą III fazės tyrimą (20120215), kurio metu 54 pacientai nuo 1 iki 18 metų buvo gydomi pagal dozavimo schemą, rekomenduojamą sergantiems didelės rizikos pirmą kartą recidyvavusiai B ląstelių prekursorių ŪLL. Tyrimo 20120215 metu BLINCYTO saugumo profilis atitiko vaikų, sergančių recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, tiriamosios populiacijos saugumo profilį.

Kitos ypatingos populiacijos

≥ 75 metų pacientų gydymo BLINCYTO patirties yra nedaug. Apskritai senyvų (≥ 65 metų) ir jaunesnių kaip 65 metų pacientų gydymo BLINCYTO saugumas buvo panašus. Vis dėlto senyviems pacientams gali būti didesnė sunkių nervų sistemos reiškinių, pvz., kognityvinio sutrikimo, encefalopatijos ir sumišimo, rizika.

BLINCYTO gydytiems senyviems pacientams, sergantiems ŪLL, esant MLL, gali kilti didesnė hipogamaglobulinemijos rizika, lyginant su jaunesniais pacientais. Rekomenduojama stebėti BLINCYTO gydomų senyvų pacientų imunoglobulinų koncentraciją.

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo BLINCYTO saugumas netirtas.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu mažiau kaip 2 % suaugusių ŪLL sergančių ir BLINCYTO gydytų pacientų nustatyti antikūnai prieš blinatumomabą. Daugumai pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš blinatumomabą, pasireiškė neutralizuojantis *in vitro* aktyvumas. Klinikinių tyrimų metu vaikams, kurie sirgo recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia ŪLL ir buvo gydomi blinatumomabu, blinatumomabą neutralizuojančių antikūnų neaptikta.

Antikūnų prieš blinatumomabą susidarymas gali turėti įtakos BLINCYTO farmakokinetikai.

Apskritai klinikinių duomenų visuma patvirtina išvadą, kad antikūnai prieš blinatumomabą nerodo jokio klinikinio poveikio BLINCYTO saugumui ar veiksmingumui.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Stebėtas perdozavimo atvejis vienam pacientui, kuris per trumpą laikotarpį suvartojo BLINCYTO dozę, 133 kartus didesnę už rekomenduojamą terapinę dozę. Perdozavimas sukėlė nepageidaujamą reakciją, kurios atitiko vartojant rekomenduojamas terapines dozes stebėtas reakcijas, įskaitant karščiavimą, tremorą ir galvos skausmą. Perdozavimo atveju reikia laikinai sustabdyti infuziją ir stebėti paciento būklę. Gydomo BLINCYTO tinkama terapine doze atnaujinimą galima svarstyti tada, kai išnyksta visas toksinis poveikis ir po infuzijos sustabdymo pračina ne mažiau kaip 12 valandų (žr. 4.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, kiti monokloniniai antikūnai bei antikūnų ir vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FX07.

Veikimo mechanizmas

Blinatumomabas yra dvigubai specifinė T ląstelių aktyvinanti molekulė, kuri specifiskai jungiasi prie CD19, esančių B linijos kilmės ląstelių paviršiuje, ir CD3, esančio T ląstelių paviršiuje. Blinatumomabas aktyvina endogenines T ląsteles, kadangi sujungia T ląstelių receptoriaus (TLR) komplekso CD3 su CD19 ant gerybinių ir piktybinių B ląstelių. Antinavikinis blinatumomabo imunoterapijos veiksmingumas nepriklauso nuo T ląstelių, turinčių specifinį TLR, ar vėžio ląstelėse esančių peptidų antigenų, tačiau yra polikloninio pobūdžio ir nepriklauso nuo žmogaus leukocito antigeno (ŽLA) molekulių ant tikslinių ląstelių. Blinatumomabas skatina citolizinių sinapsių susidarymą tarp T ląstelių ir naviko ląstelių, todėl išsiskiria proteoliziniai baltymai, kurie naikina ląsteles taikinius tiek proliferacijos, tiek ramybės fazėje. Blinatumomabo vartojimas yra susijęs su laikinu ląstelės adhezijos molekulių susidarymo slopinimu, citolizinių baltymų susidarymu, uždegime dalyvaujančių citokinų išsiskyrimu ir T ląstelių proliferacija, bei sukelia CD19+ ląstelių eliminaciją.

Farmakodinaminis poveikis

Tirtiems pacientams pasireiškė stabili imuninė farmakodinaminė reakcija. 4 savaites atliekant nuolatinę infuziją į veną, farmakodinaminei reakcijai buvo būdingas T ląstelių aktyvinimas ir pradinis persiskirstymas, greitas periferinių B ląstelių kiekio stokos atsiradimas ir laikinas citokinų kiekio padidėjimas.

Po blinatumomabo infuzijos pradžios ar dozės padidinimo pasireiškė periferinis T ląstelių persiskirstymas (t. y. T ląstelių adhezija prie kraujagyslių endotelio ir (arba) transmigracija į audinius). Iš pradžių T ląstelių kiekis 1-2 dienomis sumažėjo ir daugumai pacientų vėl tapo toks, koks buvo, per 7-14 dienų. Keliems pacientams stebėtas T ląstelių kiekio padidėjimas virš pradinio rodmenų (T ląstelių ekspansija).

Periferinių B ląstelių kiekis gydymo $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ paros doze ar $\geq 9 \mu\text{g}$ paros doze metu daugumai pacientų greitai sumažėjo iki nenustatomo lygmens. Periferinių B ląstelių kiekis 2 savaitžių vaistinio preparato nevartojimo laikotarpiu tarp gydymo ciklų neatsistatė. Nevisiškas B ląstelių išnykimas pasireiškė vartojant $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ paros dozę ir $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ paros dozę bei keliems pacientams, kurie nereagavo į didesnes dozes.

Periferiniai limfocitai vaikų populiacijos tiriamiesiems nebuvo tiriami.

Buvo tirtas citokinų, įskaitant IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ir IFN- γ , kiekis, labiausiai padidėjo IL-6, IL-10 ir IFN- γ kiekis. Laikinas citokinų kiekio padidėjimas stebėtas per pirmąsias 2 dienas nuo blinatumomabo infuzijos pradžios. Padidėjęs citokinų kiekis sumažėjo ir vėl tapo toks, koks buvo iš pradžių, per 24 – 48 infuzijos valandas. Kitų gydymo ciklų metu citokinų kiekis padidėjo mažesniai pacientų skaičiui ir buvo mažiau intensyvus, palyginti su padidėjimu per pirmojo gydymo ciklo pirmąsias 48 valandas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojanti ar į gydymą nereaguojanti B ląstelių prekursorių ŪLL

Žemiau aprašytų II fazės ir III fazės klinikinių tyrimų metu BLINCYTO vartojo iš viso $456 \geq 18$ metų pacientai, sergantys recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL.

Atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio, III fazės tyrimo (TOWER) metu buvo lygintas BLINCYTO ir standartinio gydymo (SG) chemoterapija saugumas ir veiksmingumas. Į tyrimą buvo įtraukiami ≥ 18 metų pacientai, sergantys recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo ≤ 2 (blastų skaičius kaulų čiulpuose buvo $> 5\%$ ir atkrytis pasireiškė bet kuriuo metu po alogeninio HKLP, negydyti ir pirmasis atkrytis pasireiškė po pirmosios remisijos, kuri truko < 12 mėnesių arba paskutinis gydymas buvo neveiksmingas).

Pacientai atsitiktinai, santykiu 2:1 buvo suskirstyti vartoti BLINCYTO arba buvo taikyta 1 iš 4 nustatytų tyrėjo parinktų SG chemoterapijos schemų. Paciento sutikimo dalyvauti tyrime metu atsitiktinių imčių grupės buvo stratifikuotos pagal amžių (< 35 metų arba ≥ 35 metų), taikytą gelbstintį gydymą (taip arba ne), atliktą alogeninį HKLP (taip arba ne). Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos abiejose grupėse buvo gerai subalansuoti (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos III fazės tyrime (TOWER)

Charakteristikos	BLINCYTO (N = 271)	SG chemoterapija (N = 134)
Amžius		
Mediana, metai (min, maks.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Vidurkis, metai (SN)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 metai, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Taikytas gelbstintis gydymas	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)
Taikytas aloHKLP	94 (34,7)	46 (34,3)
Būklė pagal ECOG; n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Neveiksmingumas; n (%)		
Neveiksmingas pirmasis gydymas	46 (17,0)	27 (20,1)
Neveiksmingas gelbstintis gydymas	87 (32,1)	34 (25,4)
Didžiausias blastų skaičius kaulų čiulpuose, nustatytas centrinėje/ vietinėje laboratorijoje; n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

aloHKLP = alogeninis hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas

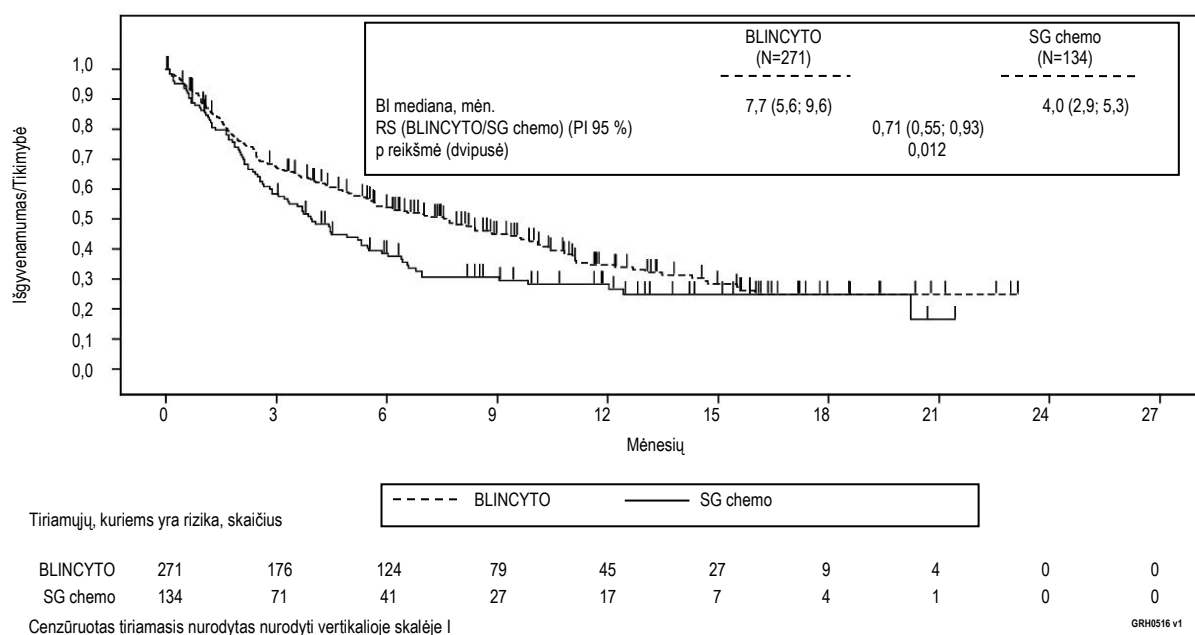
SG = standartinis gydymas

BLINCYTO buvo vartojamas atliekant nuolatinę intraveninę infuziją. Pirmojo ciklo metu 1-ą savaitę pradinė paros dozė buvo 9 µg per parą, likusias 3 savaites buvo vartojama 28 µg per parą dozė. Tikslinė 28 µg paros dozė buvo vartojama 2 ciklo ir kitų ciklų metu nuo 1-osios kiekvieno ciklo dienos. Atsiradus nepageidaujamų reakcijų buvo galima koreguoti dozę. 267-iems BLINCYTO vartojusių pacientų vidutinis atliktų ciklų skaičius buvo 2,0; 109-iems pacientams, kuriems taikyta SG chemoterapija, vidutinis pacientui atliktų ciklų skaičius buvo 1,3.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). BI mediana buvo 4,0 mėnesiai (95 % PI: 2,9; 5,3) SG chemoterapijos grupėje ir 7,7 mėnesio (95 % PI: 5,6; 9,6) BLINCYTO grupėje. Rizikos santykis (95 % PI) gydymo grupėse buvo 0,71 (0,55; 0,93) BLINCYTO grupės naudai, rizikos santykis buvo 29 % mažesnis BLINCYTO grupėje (p reikšmė = 0,012 (stratifikuotas log-rank testas)), žr. 1 paveikslą. BI rezultatai stratifikacijos veiksnių pogrupiuose buvo tokie patys.

Rezultatai buvo tokie patys cenzūruojant HKLP metu; BI mediana, cenzūruota HKLP metu buvo 6,9 mėnesiai (95 % PI: 5,3; 8,8) BLINCYTO grupėje ir 3,9 mėnesiai (95 % PI: 2,8; 4,9) SG grupėje (RS 0,66; 95 % PI: 0,50; 0,88; p reikšmė = 0,004). Mirtingumo dažnis po aloHKLP visų pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, tačiau netaikytas leukemijos gydymas, BLINCYTO grupėje buvo 10/38 (26,3 %; 95 % PI: 13,4; 43,1) ir 3/12 (25 %; 95 % PI: 5,5; 57,2) SG grupėje. Mirtingumo dažnis po aloHKLP 100 dienų laikotarpyje BLINCYTO grupėje buvo 4/38 (12,4 %, 95 % PI: 4,8 %; 29,9 %) ir 0/12 (0 %, 95 % PI neišmatuojamas) SG grupėje. Kitų tyrimo pagrindinių baigčių veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta 8 lentelėje.

1 paveikslas. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo kreivė



8 lentelė. Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergančių ≥ 18 metų pacientų gydymo veiksmingumo rezultatai (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	SG chemoterapija (N = 134)
Visiška remisija (VR)		
VR ^a /VRd ^{*b} /VRn ^c , n (%) [95 % PI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Gydymo skirtumas [95 % PI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p reikšmė	< 0,001	
VR, n (%) [95 % PI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Gydymo skirtumas [95 % PI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p reikšmė	< 0,001	

	BLINCYTO (N = 271)	SG chemoterapija (N = 134)
Išgyvenamumas be įvykių ^d		
6 mėnesių įvertis % [95 % PI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18 mėnesių įvertis % [95 % PI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
RS [95 % PI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Hematologinio atsako trukmė, Laiko iki įvykio mediana [95 % PI]		
VR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
VR/VRd*/VRn,	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MLL ^e po VR/VRd*/VRn		
Dėl MLL vertinti pacientai (%) (95 % PI) ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
MLL trukmė, Laiko iki įvykio mediana [95 % PI]	4,5 mėnesio (3,6; 9,0)	3,8 mėnesio (1,9; 19,0)
AloHKLP po gydymo, n (%)		
Bendras asmenų skaičius	65 (24)	32 (23,9)
Asmenys, kuriems pasireiškė hematologinis atsakas (VR/VRd*/VRn)	50 (42,0)	18 (54,5)
Laikas iki aloHKLP visų pacientų, kuriems atlikta transplantacija Laiko iki įvykio mediana (tarpkvartilinis įverčio svyravimas)	3,7 mėnesio (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 mėnesio (2,6; 4,3) (N = 32)
Laikas iki aloHKLP tarp pacientų, kuriems pasireiškė VR/VRd*/VRn, Laiko iki įvykio mediana [95 % PI] (Kaplan-Meier įvertis)	11,3 mėnesio [5,2; NĮ] (N = 119)	3,6 mėnesio [2,3; 7,2] (N = 33)
Mirtingumas 100 dienų laikotarpyje po aloHKLP		
n/N (%) [95 % PI]	4/38; 12.4 % (4,8; 29,9)	0/12, 0.0 % (0,0; NE)

^a VR buvo apibūdinamas kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir visiškai periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 100\,000$ /mikrolitre ir absoliutus neutrofilų skaičius [ANS] $> 1\,000$ /mikrolitre).

^b VRd* (visiška remisija su daliniu hematologiniu atsistatymu) buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir dalinis periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 50\,000$ /mikrolitre ir ANS > 500 /mikrolitre).

^c VRn (visiška remisija su nevishišku hematologiniu atsistatymu) buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir nepakankamas periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 100\,000$ /mikrolitre arba ANS $> 1\,000$ /mikrolitre).

^d IBĮ buvo apskaičiuotas nuo atsitiktinės atrankos iki ligos atkryčio nustatymo datos, prieš tai buvus VR/VRd*/VRn arba mirties, priklausomai nuo to, kas buvo anksčiau. Asmenys, kurie per 12 pradinio gydymo savaitių nepasiekė VR/VRd*/VRn priskirti prie tų, kuriems gydymas neveiksmingas, jiems IBĮ nustatytas kaip 1 dienos trukmės.

^e MLL (minimali liekamoji liga) apibūdinta kaip MLL remiantis polimerazės grandinės reakcija (PGR) arba tėkmės citometrija ($< 1 \times 10^{-4}$).

^f Pacientai, kuriems nustatyta VR/VRd*/VRn ir kuriems po gydymo nustatyta MLL vėliau buvo galima įvertinti.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Šiame atvirame tyrime su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health related quality of life*, HRQoL), apie kurią pranešė pacientai, buvo tiriama naudojant Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos klausimyną (30 klausimų) (angl. *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life*, EORTC QLQ-C30). Vertinant HRQoL, funkcinės skales, simptomų skales ir atskirus elementus, *post-hoc* jautrumo analizė parodė, kad BLINCYTO, lyginant su SG, nuosekliai ilgino laiką iki kliniškai reikšmingo pablogėjimo (pablogėjimas ≥ 10 balų nuo pradinio lygio) vertinant bendrą sveikatos būklę [BLINCYTO mediana lyginant su SG mediana: 8,1 mėnesio ir 1,0 mėnesis; RS = 0,60 (95 % PI = 0,42; 0,85)]. Kadangi su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rezultatai remiasi *post-hoc* jautrumo analize, rezultatus reikėtų vertinti atsargiai.

BLINCYTO poveikis taip pat buvo vertinamas atviro, daugiacentrio, vienos grupės II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 189 pacientai, metu (MT103-211). Į tyrimą buvo įtraukiami ≥ 18 metų pacientai, sergantys Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL (atkryptis pasireiškė po pirmosios remisijos, kuri truko ≤ 12 mėnesių po pirmojo gelbstinčio gydymo, atkryptis pasireiškė po pirmojo gelbstinčio gydymo arba reakcijos į jį nebuvo arba atkryptis pasireiškė per 12 mėnesių po alogeninio hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HKLP) ir blastų skaičius kaulų čiulpuose buvo ≥ 10 % blastų).

Premedikacija, BLINCYTO dozė gydymo ciklo metu ir vartojimo būdas buvo tokie patys kaip ir III fazės tyrime. Vieną savaitę prieš pradedant gydymą BLINCYTO pacientams buvo atliekama privaloma smegenų skysčio profilaktika, kurią sudarė pagal institucijos ar nacionalines gaires intratekaliai leidžiami vaistiniai preparatai. BLINCYTO buvo vartojamas atliekant nuolatinę intraveninę infuziją. Pirmojo ciklo metu 1-ą savaitę pradinė paros dozė buvo 9 μg per parą, likusias 3 savaites buvo vartojama 28 μg per parą dozė. Tikslinė 28 μg paros dozė buvo vartojama 2 ciklo ir kitų ciklų metu nuo 1-osios kiekvieno ciklo dienos. Atsiradus nepageidaujamų reakcijų buvo galima koreguoti dozę. Gydytą populiaciją sudarė 189 pacientai, kuriems buvo atlikta mažiausiai 1 BLINCYTO infuzija; vidutinis pacientui atliktų ciklų skaičius buvo 1,6. Pacientams, kurie į gydymą BLINCYTO reagavo, tačiau kuriems vėliau pasireiškė atkryptis, buvo galima skirti kartotinį gydymą BLINCYTO. Gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 39 metai (ribos: 18-79 metų, įskaitant 25 ≥ 65 metų pacientus), 64 iš 189 (33,9 %) pacientų prieš gydymą BLINCYTO buvo atliktas HKLP ir 32 iš 189 (16,9 %) anksčiau buvo taikyti daugiau kaip 2 gelbstintys gydymai.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiškos remisijos/visiškos remisijos su daliniu hematologiniu atsistatymu (VR/VRd*) dažnis 2 gydymo BLINCYTO ciklų metu. Aštuoniasdešimt vienam iš 189 (42,9 %) pacientų VR/VRd* pasireiškė per pirmuosius 2 gydymo ciklus, dauguma reakcijos atvejų (64 iš 81) pasireiškė 1 gydymo ciklo metu. Vertinant senyvų (≥ 65 metų) žmonių populiaciją, 11 iš 25 pacientų (44,0 %) VR/VRd* pasireiškė per pirmuosius 2 gydymo ciklus (informacijos apie senyvų žmonių gydymo saugumą pateikiama 4.8 skyriuje). Keturiems pacientams VR pasireiškė konsolidavimo ciklų metu, bendrasis VR dažnis buvo 35,4 % (67/189; 95 % PI: 28,6 % - 42,7 %). Trisdešimt dviem iš 189 (17 %) pacientų buvo atlikta alogeninė HKLP pasireiškus BLINCYTO sukeltai VR/VRd* (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergančių ≥ 18 metų pacientų gydymo veiksmingumo rezultatai (MT103-211)

	n (%) n = 189	95 % PI
Visiška remisija (VR) ¹ /Visiška remisija su daliniu hematologiniu atsistatymu (VRd*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
VR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
VRd*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Hipoplaziniai ar aplaziniai kaulų čiulpai, kuriuose nėra blastų ³	17 (9,0 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Dalinė remisija ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Išgyvenamumas be atkryčio ⁵ (IBE) pasireiškus VR/VRd*	5,9 mėnesio	[4,8 – 8,3 mėnesio]
Bendras išgyvenamumas	6,1 mėnesio	[4,2 – 7,5 mėnesio]

¹ VR buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir visiškas periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 100\ 000/\text{mikrolitre}$ ir absoliutus neutrofilų skaičius [ANS] $> 1\ 000/\text{mikrolitre}$).

² VRd* buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir dalinis periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 50\ 000/\text{mikrolitre}$ ir ANS $> 500/\text{mikrolitre}$).

³ Hipoplaziniai ar aplaziniai kaulų čiulpai, kuriuose nėra blastų, buvo apibūdinami kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir nepakankamas periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas: trombocitų $\leq 50\ 000/\text{mikrolitre}$ ir (arba) ANS $\leq 500/\text{mikrolitre}$.

⁴ Dalinė remisija buvo apibūdinama kaip blastų skaičius kaulų čiulpuose 6 % - 25 % ir jų sumažėjimas, lyginant su pradiniu rodmeniu, ne mažiau kaip 50 %.

⁵ Atkrytis buvo apibūdinamas kaip hematologinis atkrytis (po VR kaulų čiulpuose blastų daugiau nei 5 %) arba ekstramedulinis atkrytis.

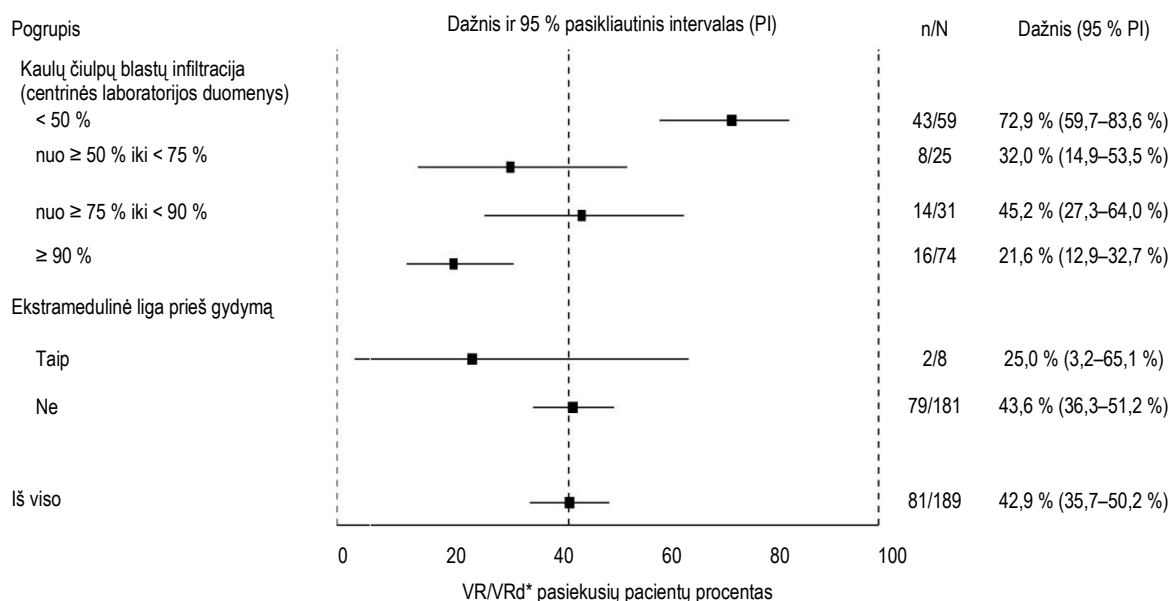
Atlikus iš anksto numatytą žvalgomąją analizę, nustatyta, kad 60 iš 73 pacientų, kuriems buvo galima nustatyti minimalią liekamąją ligą (MLL) ir kuriems pasireiškė VR/VRd* (82,2 %), buvo ir MLL reakcija (apibūdinta kaip MLL remiantis polimerazės grandinės reakcija (PGR) $< 1 \times 10^{-4}$).

Pacientų, kuriems anksčiau buvo atlikta alogeninė HKLP, reakcijos dažnis buvo panašus į dažnį pacientams, kuriems HKLP atlikta nebuvo, senyviems pacientams reakcijos dažnis buvo panašus į jaunesnių pacientų dažnį, be to, remisijos dažnis reikšmingai nesiskyrė atsižvelgiant į ankstesnių gelbstinčių gydymo kursų skaičių.

Pacientams, kuriems atrankos metu buvo ekstramedulinė liga (ne CNS ar ne sėklidžių) (apibūdinama kaip mažiausiai 1 pažeidimas $\geq 1,5$ cm) (N = 8/189), klinikinės reakcijos dažnis (25 % [95 % PI: 3,2 - 65,1]) buvo mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems ekstramedulinės ligos požymių nebuvo (N = 181, 43,6 % [95 % PI: 36,3 - 51,2]) (žr. 2 paveikslą).

Pacientams, kurių navikinis pažeidimas buvo labiausiai išplitęs (vertinant pradinį procentinį blastų ląstelių skaičių kaulų čiulpuose, t. y. ≥ 90 %), taip pat pasireiškė kliniškai reikšminga reakcija, VR/VRd* dažnis buvo 21,6 % (95 % PI: 12,9 - 32,7) (žr. 2 paveikslą). Pacientai, kurių navikinis pažeidimas buvo mažas (< 50 %), į gydymą BLINCYTO reagavo geriausiai, VR/VRd* dažnis buvo 72,9 % (95 % PI: 59,7 - 83,6).

2 paveikslas. VR/VRd* dažnio per pirmuosius 2 ciklus tyrimo MT103-211 metu *Forest* diagrama (pagrindinės analizės duomenys)



n = pacientų skaičius, kuriems pasireiškė VR arba VRd* po pirmųjų 2 gydymo ciklų nurodytame pogrupyje.
N = bendras pacientų skaičius nurodytame pogrupyje.

Nepakanka duomenų apie pacientų vėlyvąjį pirmąjį B ląstelių prekursorių ŪLL recidyvą, pasireiškiantį vėliau nei po 12 mėnesių po pirmos remisijos arba vėliau nei po 12 mėnesių po HKLP pirmos remisijos metu. Klinikinių II fazės tyrimų metu 88,9 % (8 iš 9) pacientų, kuriems vėlyvas pirmasis atkrytis nustatytas atliekant individualius tyrimus, VR/VRd* pasiekė per pirmuosius 2 ciklus, iš kurių 62,5 % (6 iš 9) nustatyta MLL reakcija ir 37,5 % (3 iš 9) taikytas alogeninis HKLP po gydymo BLINCYTO. Vidutinis bendras išgyvenamumas (BI) buvo 17,7 mėnesio (95 % PI: 3,1 - neišmatuojamas).

Atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio III fazės tyrimo (TOWER) metu 70 % (7/10) BLINCYTO gydytų pacientų po transplantacijos, kuriems pasireiškė vėlyvas pirmasis atkrytis, VR/VRd* pasiektas per pirmuosius 2 ciklus, palyginti su 20 % (1/5) gydytų SG chemoterapija. Penkiasdešimt procentų (5/10), palyginti su 0 % (0/5), pasireiškė MLL atsakas, o 20 % (2/10), palyginti su 40 % (2/5), po gydymo atliktas alogeninis HKLP. BLINCYTO grupės BI mediana buvo 15,6 mėnesio (95 % PI: 5,5 – neišmatuojamas), o SG chemoterapijos grupės – 5,3 mėnesio (95 % PI: 1,1 – neišmatuojamas).

Suaugusiųjų pacientų Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojanti ar į gydymą nereaguojanti B ląstelių prekursorių ŪLL

BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti atviro, daugiacentrio, vienos grupės II fazės tyrimo (ALCANTARA) metu. Į tyrimą buvo įtraukiami ≥ 18 metų pacientai, sergantys Filadelfijos chromosomai teigiama B ląstelių prekursorių ŪLL: recidyvuojančia ar nereaguojančia į gydymą bent 1 antros kartos arba naujesniu tirozino kinazės inhibitoriumi (TKI); ARBA netoleruojantys antros kartos TKI ir netoleruojantys arba nereaguojantys į gydymą imatinibo mezilatu.

BLINCYTO buvo vartojamas atliekant nuolatinę intraveninę infuziją. Pirmojo ciklo metu 1-ą savaitę pradinė paros dozė buvo 9 μg per parą, likusias 3 savaites buvo vartojama 28 μg per parą dozė. 28 μg paros dozė buvo vartojama 2 ciklo ir kitų ciklų metu nuo 1-osios kiekvieno ciklo dienos. Atsiradus nepageidaujamų reakcijų buvo galima koreguoti dozę. Gydytą populiaciją sudarė 45 pacientai, kuriems buvo atlikta mažiausiai viena BLINCYTO infuzija; vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo 2,2 (pacientų demografinius duomenis ir pradines charakteristikas žr. 10 lentelėje).

10 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos II fazės tyrime (ALCANTARA)

Charakteristikos	BLINCYTO (N = 45)
Amžius	
Mediana, metai (min., maks.)	55 (23, 78)
Vidurkis, metai (SN)	52,8 (15)
≥ 65 metai ir < 75 metai, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 metai, n (%)	2 (4,4)
Vyrai, n (%)	24 (53,3)
Rasė, n (%)	
Azijiečiai	1 (2,2)
Juodaodžiai (arba afroamerikiečiai)	3 (6,7)
Kita	2 (4,4)
Baltieji	39 (86,7)
Ligos istorija, n (%)	
Taikytas TKI gydymas ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Taikytas gelbstintis gydymas	31 (61,9)
Taikytas aloHKLP ^b	20 (44,4)
Blastai kaulų čiulpuose ^c , n (%)	
nuo ≥ 50 % iki < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Pacientų skaičius, kuriems ponatinibas neveiksmingas = 23 (51,1 %)

^b aloHKLP = alogeninis hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas

^c įvertinta centralizuotai

Pirminė vertinamoji baigtis buvo VR/VRd* dažnis 2 gydymo BLINCYTO ciklą metu. Šešiolika iš 45 (35,6 %) pacientų pasiekė VR/VRd* per pirmuosius 2 gydymo ciklus. Iš 16 pacientų su VR/VRd* per pirmuosius 2 ciklus, 12 iš 14 (85,7 %) pacientų su VR ir 2 iš 2 (100 %) pacientų su VRd* taip pat pasiekė visišką MLL atsaką (žr. 11 lentelę).

Dviems pacientams VR pasireiškė paskesnių ciklą metu, bendrasis VR dažnis buvo 35,6 % (16 iš 45; 95 % PI: 21,9–51,2). Penkiems iš 16 (31,3 %) pacientų buvo atliktas alogeninis HKLP pasireiškus BLINCYTO sukeltai VR/VRd*.

11 lentelė. Filadelfijos chromosomai teigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ūmine limfoblastine leukemija (ÜLL) sergančių ≥ 18 metų pacientų gydymo veiksmingumo rezultatai (ALCANTARA)

	N = 45
Visiška remisija (VR) ^a /Visiška remisija su daliniu hematologiniu atsistatymu (VRd*) ^b , n (%) [95 % PI]	16 (35,6) [21,9, 51,2]
VR	14 (31,1) [18,2, 46,6]
VRd*	2 (4,4) [0,5, 15,1]
VRn ^c (be VRd*), n (%) [95 % PI]	2 (4,4) [0,5, 15,1]
Hipoplaziniai ar aplaziniai kaulų čiulpai, kuriuose nėra blastų (be VRn) ^d , n (%) [95 % PI]	3 (6,7) [1,4, 18,3]
Dalinė remisija ^e , n (%) [95 % PI]	2 (4,4) [0,5, 15,1]
Visiškas MLL atsakas ^f , n (%) [95 % PI]	18 (40,0) [25,7, 55,7]
Išgyvenamumo be atkryčio ^g (IBE) mediana po VR/VRd* [95 % PI]	6,7 mėnesio [4,4; NĮ ^h]
Bendro išgyvenamumo mediana [95 % PI]	7,1 mėnesio [5,6; NĮ ^h]

^a VR buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir visiškas periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 100\,000$ /mikrolitre ir absoliutus neutrofilų skaičius [ANS] $> 1\,000$ /mikrolitre).

^b VRd* buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir dalinis periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 50\,000$ /mikrolitre ir ANS > 500 /mikrolitre).

^c VRn (visiška remisija su nepilnu hematologiniu atsistatymu) buvo apibūdinama kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir nepakankamas periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 100\,000$ /mikrolitre arba ANS $> 1\,000$ /mikrolitre).

^d Hipoplaziniai ar aplaziniai kaulų čiulpai, kuriuose nėra blastų, buvo apibūdinami kaip ≤ 5 % blastų kaulų čiulpuose, ligos požymių nebuvimas ir nepakankamas periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas: trombocitų $\leq 50\,000$ /mikrolitre ir (arba) ANS ≤ 500 /mikrolitre.

^e Dalinė remisija buvo apibūdinama kaip blastų skaičius kaulų čiulpuose 6 % - 25 % ir jų sumažėjimas, lyginant su pradiniu rodmeniu, ne mažiau kaip 50 %.

^f Visiškas MLL atsakas buvo apibrėžtas kaip aptinkamos MLL nebuvimas, patvirtintas tyrimo, kurio mažiausias jautrumas 10^{-4} , rezultatais.

^g Atkrytis buvo apibūdinamas kaip hematologinis atkrytis (po VR kaulų čiulpuose blastų daugiau nei 5 %) arba ekstramedulinis atkrytis.

^h NĮ = neįvertinama.

Pacientams, kurių navikinis pažeidimas buvo labiau išplitęs (vertinant pradinį procentinį blastų ląstelių skaičių kaulų čiulpuose, t. y. ≥ 50 %), taip pat pasireiškė kliniškai reikšmingas atsakas, VR/VRd* dažnis buvo 26,5 % (95 % PI: 12,9–44,4). Pacientai, kurių navikinis pažeidimas buvo mažas (< 50 %), į gydymą BLINCYTO reagavo geriausiai, VR/VRd* dažnis buvo 63,6 % (95 % PI: 30,8–89,1). Pacientams, kurių periferinio baltųjų kraujo ląstelių skaičius yra didelis ($\geq 3,0 \times 10^9/l$), atsako dažnis buvo 27,3 % (95 % PI: 10,7–50,2), o atsako procentas pacientų, turinčių mažesnę baltųjų kraujo ląstelių skaičių ($< 3,0 \times 10^9/l$), buvo 43,5 % (95 % PI: 23,2–65,5).

Gydymo poveikis vertinamuose pogrupiuose (pvz., mutacijos statusas, ankstesnių TKI skaičius, ankstesnio HKLP statusas ir atkrytis be ankstesnio HKLP) bendrai buvo panašus su visos populiacijos rezultatais. Pacientai su T315I mutacija, kitomis mutacijomis arba papildomais citogenetiniais nenormalumais reagavo panašiu dažniu palyginti su neturėjusiais šių mutacijų arba nenormalumų.

B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL

BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, buvo vertinami atviro, daugiacentrio, vienos grupės II fazės tyrimo (BLAST) metu. Į tyrimą buvo įtraukiami ≥ 18 metų pacientai, kuriems prieš tai nebuvo atlikta HKLP ir kuriems taikyti 3 standartinio ŪLL indukcinio gydymo kursai, patyrę visišką hematologinę remisiją (apibrėžtą kaip $< 5\%$ blastų kaulų čiulpuose, absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1\,000$ mikrolitre, trombocitų $\geq 50\,000$ mikrolitre, o hemoglobino koncentracija ≥ 9 g/dl) ir turėję molekulinį defektą arba molekulinį atkrytį (apibrėžtą kaip $MLL \geq 10^{-3}$), žr. 12 lentelę. MLL būsena per atranką buvo nustatyta iš kaulų čiulpų aspiratų taikant tėkmės citometriją arba polimerazės grandininę reakciją (PGR) mažiausiu 10^{-4} jautrumu, remiantis įvertinimu vietoje. Vėliau centrinėje laboratorijoje buvo patvirtinti MLL lygiai pagal PGR. Galutinė MLL rezultatų interpretacija atlikta laikantis EuroMRD konsorciumo nurodymų.

12 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos MLL tyrime (BLAST)

Charakteristikos	BLINCYTO (N = 116)
Amžius	
Mediana, metai (min., maks.)	45 (18, 76)
Vidurkis, metai (SN)	44,6 (16,4)
≥ 65 metai, n (%)	15 (12,9)
Vyrai, n (%)	68 (58,6)
Rasė, n (%)	
Azijiečiai	1 (0,9)
Kiti (mišri)	1 (0,9)
Baltieji	102 (87,9)
Nežinoma	12 (10,3)
Atkryčių istorija, n (%)	
Pacientų, pasiekusių 1-ą VR	75 (64,7)
Pacientų, pasiekusių 2-ą VR	39 (33,6)
Pacientų, pasiekusių 3-ią VR	2 (1,7)
Pradinis MLL lygis*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ ir < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ ir $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ ir $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Mažesnis už apatinę kiekybinio įvertinimo ribą	5 (4,3)
Nežinomas	2 (1,7)

* Centralizuotai įvertinta atliekant tyrimą, kurio mažiausias jautrumas 10^{-4}

BLINCYTO buvo vartojamas atliekant nuolatinę intraveninę infuziją. Pacientai per visus gydymo ciklus gavo pastovią $15\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ per parą BLINCYTO dozę (lygiavertę rekomenduojamai $28\ \mu\text{g}$ per parą dozei). Pacientams skirta iki 4 gydymo ciklų. Atsiradus nepageidaujamų reakcijų buvo galima koreguoti dozę. Gydytą populiaciją sudarė 116 pacientų, kuriems buvo atlikta mažiausiai viena BLINCYTO infuzija; vidutinis pacientui atliktų ciklų skaičius buvo 1,8 (intervalas nuo 1 iki 4).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo per vieną BLINCYTO gydymo ciklą visišką MLL atsaką pasiekusių pacientų dalis. Aštuoniasdešimt aštuoni iš 113 (77,9 %) įvertinamų pacientų pasiekė visišką MLL atsaką po vieno gydymo ciklo; žr. 13 lentelę. Du tiriamieji asmenys visišką MLL atsaką pasiekė po 1 papildomo BLINCYTO ciklo. MLL atsako rodiklis pradinuose pogrupiuose pagal amžių ir pradinį MLL lygį buvo panašus į visos populiacijos rezultatus. Pacientų, sergančių Filadelfijos chromosomai neigiamos B ląstelių prekursorių ŪLL, IBE 18 mėnesį (cenzūruota HKLP metu arba po BLINCYTO chemoterapijos) buvo 54 % (33 %, 70 %). IBE 18 mėnesį (necenzūruota HKLP metu arba po BLINCYTO chemoterapijos) buvo 53 % (44 %, 62 %).

13 lentelė. B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, sergančių ≥ 18 metų pacientų gydymo veiksmingumo rezultatai (BLAST)

Visiškas MLL atsakas ^a , n/N (%), [95 % PI]	88/113 ^b (77,9) [69,1–85,1]
≥ 65 metų amžiaus	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Pacientų, pasiekusių 1-ą VR	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Pacientų, pasiekusių 2-ą VR	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Pacientų, pasiekusių 3-ią VR	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Visiško MLL atsako trukmė [95 % PI]	17,3 mėnesio [12,6–23,3]

^a Visiškas MLL atsakas buvo apibrėžtas kaip aptinkamos MLL nebuvimas, patvirtintas tyrimo, kurio mažiausias jautrumas 10^{-4} , rezultatais.

^b Į išsamios pirminės vertinamosios baigties analizės rinkinį buvo įtraukta vienas šimtas trylika pacientų (97,4 %; 113/116).

B ląstelių prekursorių ŪLL konsoliduojamojo gydymo fazės metu

BLINCYTO veiksmingumas konsoliduojamojo gydymo fazės metu B ląstelių prekursorių ŪLL sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams buvo vertinamas atliekant tyrimą E1910 ir tyrimą 20120215. Toliau aprašomi tyrimo E1910 veiksmingumo rezultatai, o vaikų ir jaunų suaugusiųjų tyrimai aprašomi skyriuje „Vaikų populiacija“.

Atliekant tyrimą E1910 (20129152), BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamame tyrime su suaugusiais pacientais, kuriems naujai diagnozuota Filadelfijos chromosomai neigiama B ląstelių prekursorių ŪLL. Tinkami pacientai gavo indukcinę chemoterapiją. Po indukcinio gydymo pacientai, kuriems buvo visiška hematologinė remisija (VR) arba VR su nepakankamu periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymu (VRn), toliau dalyvavo tyrime ir gavo intensyvinamąją chemoterapiją. Po intensyvinamojo gydymo 286 pacientai buvo randomizuoti arba paskirti gauti BLINCYTO pakaitomis su konsoliduojamąja chemoterapija ($n = 152$) arba vien standartinio gydymo (SG) konsoliduojamąją chemoterapiją ($n = 134$).

Tyrime E1910 naudotos chemoterapijos schemas buvo pagrįstos UKALL12/ECOG2993 protokolu. Kiekviena grupė gavo palaikomąjį gydymą, o bendra gydymo trukmė po intensyvinimo pradžios buvo 2,5 metų. Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal MLL būseną (neigiama MLL būseną apibrėžta kaip $< 1 \times 10^{-4}$), amžių (< 55 metų, plg. su ≥ 55 metų), CD20 būseną, rituksimabo vartojimą ir ketinimą gauti alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją (KLT).

BLINCYTO grupės gydymą tyrimo metu sudarė 4 blinatumomabo ciklai ir 4 chemoterapijos ciklai toliau nurodyta eilės tvarka. Buvo skiriami 2 BLINCYTO ciklai (kiekvieną ciklą sudarė 28 μg per parą BLINCYTO, skiriamo kaip nuolatinė infuzija į veną, 28 paras, tarp ciklų – 14 parų laikotarpis be gydymo), paskui 3 konsoliduojamosios chemoterapijos ciklai, po trečiojo BLINCYTO ciklo papildomas konsoliduojamosios chemoterapijos ciklas, tada ketvirtasis BLINCYTO ciklas. Atlikus *post hoc* analizę su tiriamaisiais, kurie negavo HKLP, skaitiškai didesnis BI stebėtas tarp pacientų, kurie gavo 4 BLINCYTO ciklus, plg. su tais, kurie gavo 1–2 ciklus per pradinę konsolidaciją. Pacientai gavo BLINCYTO vidutiniškai 3,04 ciklo. Jei pacientams turėjo būti atliekama alogeninė KLT, buvo primygtinai rekomenduojama, kad pacientai, randomizuoti į blinatumomabo grupę, gautų abu blinatumomabo ciklus prieš jiems atliekant alogeninę KLT. Tyrimo SG grupei buvo skirti 4 konsoliduojamosios chemoterapijos ciklai. Kiekvienos grupės pacientai gavo tiek pat konsoliduojamosios chemoterapijos ciklų ir dozių. Į SG grupę randomizuoti pacientai galėjo pereiti tiesiai prie alogeninės KLT arba prie konsoliduojamosios chemoterapijos.

Gydymo grupių pradiniai demografiniai duomenys ir charakteristikos buvo panašūs. Demografiniai duomenys ir charakteristikos pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Demografiniai duomenys ir charakteristikos (E1910)

Charakteristika	BLINCYTO grupė (N = 152)		SG grupė ^a (N = 134)	
	MLL yra (N = 40)	MLL nėra (N = 112)	MLL yra (N = 22)	MLL nėra (N = 112)
Amžius				
Vidurkis, metai (min., maks.)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
Vyrai, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Rasė, n (%)				
Amerikos indėnai arba Aliaskos vietiniai gyventojai	2 (1,3)		1 (0,7)	
Azijiečiai	4 (2,6)		2 (1,5)	
Juodaodžiai (arba afroamerikiečiai)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Ispanai (arba lotynoamerikiečiai)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Havajų ar kitų Ramiojo vandenyno salų vietiniai gyventojai	1 (0,7)		0 (0,0)	
Baltieji	117 (77,0)		110 (82,1)	
Gavo alogeninę KLT ^b , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Vidutinis BLINCYTO ciklų skaičius pacientams, kurie gavo alogeninę KLT ^b , n (ciklai)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Vidutinis BLINCYTO ciklų skaičius pacientams, kurie negavo alogeninės KLT ^b , n (ciklai)	21 (2,90)	89 (3,30)		

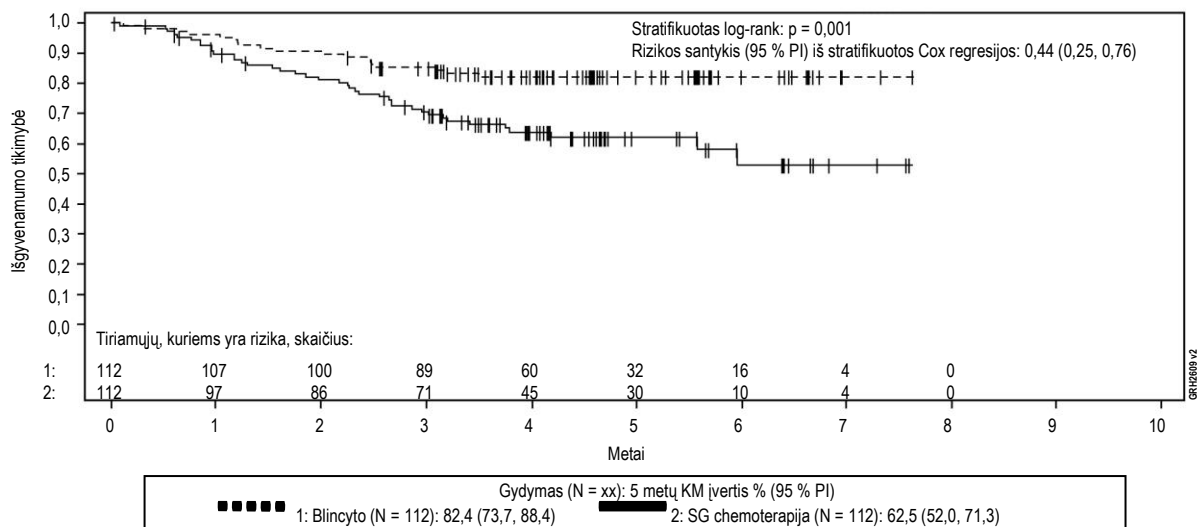
^a SG = standartinis gydymas.

^b Alogeninė KLT = alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija.

Pacientams, kuriems nėra MLL, pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). Pacientams, kuriems nėra MLL, antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be atkryčio (IBE), o pacientams, kuriems yra MLL, antrinės vertinamosios baigtys buvo BI ir IBE.

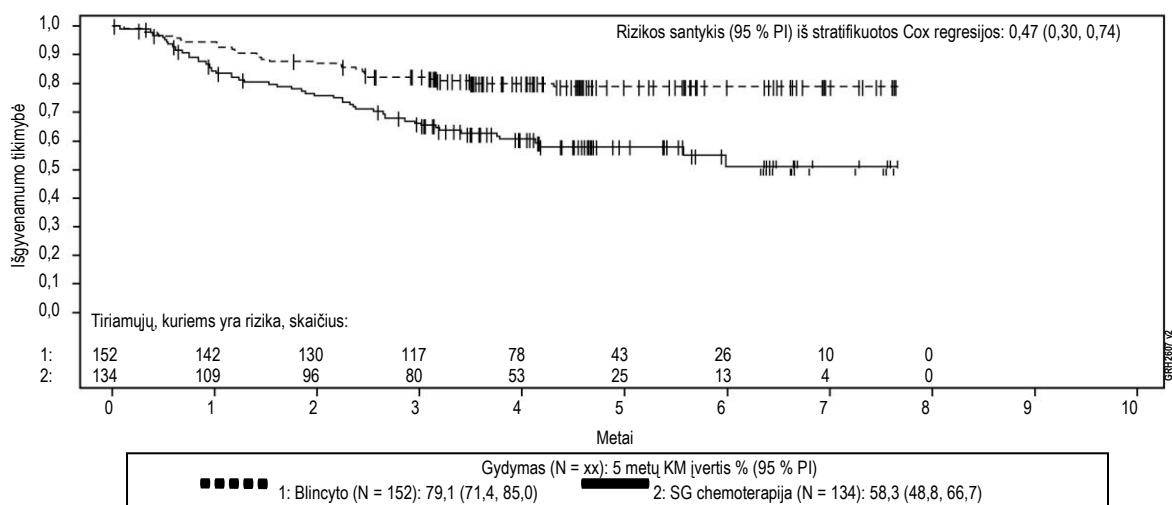
Tyrimu buvo pademonstruotas BI ir IBE pagerėjimas. Stratifikuoti rizikos santykiai ir *Kaplan-Meier* BI ir IBE įverčiai pacientams, kuriems nėra MLL, yra MLL, ir visiems pacientams kartu, nepriklausomai nuo MLL būsenos, pateikiami 15 lentelėje. Pacientų, kuriems nebuvo MLL, *Kaplan-Meier* BI diagrama pateikta 3 pav. Visų pacientų kartu, nepriklausomai nuo MLL būsenos, *Kaplan-Meier* BI diagrama pateikta 4 paveiksle.

3 paveikslas. Pacientų, kuriems per randomizaciją nebuvo MLL, *Kaplan-Meier* bendro išgyvenamumo diagrama (prieš konsolidacijos pradžią) (E1910)



SG = standartinis gydymas, KM = *Kaplan-Meier*, PI = pasikliautinis intervalas, N = pacientų skaičius analizės rinkinyje, cenzūruota vertė nurodyta vertikaliuoju brūkšniu.

4 paveikslas. Visų pacientų, kuriems per randomizaciją buvo MLL arba nebuvo MLL, *Kaplan-Meier* bendro išgyvenamumo diagrama (prieš konsolidacijos pradžią) (E1910)



SG = standartinis gydymas, KM = *Kaplan-Meier*, PI = pasikliautinis intervalas, N = pacientų skaičius analizės rinkinyje, cenzūruota vertė nurodyta vertikaliuoju brūkšniu.

15 lentelė. Bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be atkryčio pacientams, kuriems nėra MLL ir kuriems yra MLL (E1910)

	BLINCYTO grupė	SG grupė
MLL nėra		
Pacientų skaičius	112	112
Stebėjimo laiko mediana (metais) ^{a, b}	4,5	4,5
Bendras išgyvenamumas		
5 metų <i>Kaplan-Meier</i> įvertis (%) [95 % PI]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Rizikos santykis [95 % PI] ^c	0,44 [0,25; 0,76]	
p reikšmė	0,003	
Išgyvenamumas be atkryčio		
5 metų <i>Kaplan-Meier</i> įvertis (%) [95 % PI]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Rizikos santykis [95 % PI] ^d	0,53 [0,32; 0,88]	
MLL yra		
Pacientų skaičius	40	22
Stebėjimo laiko mediana (metais) ^{e, b}	4,6	5,0
Bendras išgyvenamumas		
5 metų <i>Kaplan-Meier</i> įvertis (%) [95 % PI]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Rizikos santykis [95 % PI] ^f	0,40 [0,14; 1,12]	
Išgyvenamumas be atkryčio		
5 metų <i>Kaplan-Meier</i> įvertis (%) [95 % PI]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Rizikos santykis [95 % PI] ^g	0,37 [0,13; 1,03]	
Pacientai, kuriems MLL nėra ir kuriems MLL yra, kartu sudėjus		
Pacientų skaičius	152	134
Stebėjimo laiko mediana (metais) ^{a, b, e}	4,5	4,5
Bendras išgyvenamumas		
5 metų <i>Kaplan-Meier</i> įvertis (%) [95 % PI]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Rizikos santykis [95 % PI] ^f	0,47 [0,30; 0,74]	
Išgyvenamumas be atkryčio		
5 metų <i>Kaplan-Meier</i> įvertis (%) [95 % PI]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Rizikos santykis [95 % PI] ^g	0,53 [0,35; 0,81]	

Visą analizės rinkinį sudaro visi randomizuoti arba paskirti pacientai, kuriems, centralizuotai įvertinus po indukcinės ir intensyvinamosios chemoterapijos, MLL nėra arba MLL yra. PI = pasikliautinis intervalas. Išgyvenamumas be atkryčio (IBE) skaičiuojamas nuo randomizacijos arba registracijos momento iki atkryčio arba mirties dėl bet kokios priežasties. Bendras išgyvenamumas (BI) skaičiuojamas nuo randomizacijos arba registracijos momento iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Laikoma, kad MLL yra, kai MLL vertė $\geq 1 \times 10^{-4}$, o MLL nėra, kai MLL vertė $< 1 \times 10^{-4}$.

^a Metai apskaičiuojami dienų skaičių nuo randomizacijos datos iki reiškinio / cenzūravimo datos padalijant iš 365,25.

^b Laikas iki cenzūravimo matuoja stebėjimo laiką, apskaičiuojamą sukeičiant cenzūravimo ir reiškinio būsenos rodiklį.

^c Rizikos santykio įverčiai gauti pagal stratifikuotą Cox regresijos modelį. Rizikos santykis $< 1,0$ rodo mažesnę vidutinę mirštamumo rodiklį ir ilgesnį BLINCYTO grupės pacientų išgyvenamumą, palyginti su SG grupės pacientais.

^d Rizikos santykio įverčiai gauti pagal stratifikuotą Cox regresijos modelį. Rizikos santykis $< 1,0$ rodo mažesnę vidutinę reiškinio rodiklį ir ilgesnį BLINCYTO grupės pacientų išgyvenamumą be atkryčio, palyginti su SG grupės pacientais.

^e Metai apskaičiuojami dienų skaičių nuo randomizacijos arba registracijos datos iki reiškinio / cenzūravimo datos padalijant iš 365,25.

^f Rizikos santykio įverčiai gauti pagal stratifikuotą Cox proporcinės rizikos modelį. Rizikos santykis < 1,0 rodo mažesnę vidutinę mirštamumo rodiklį ir ilgesnį BLINCYTO grupės pacientų išgyvenamumą, palyginti su SG grupės pacientais.

^g Rizikos santykio įverčiai gauti pagal stratifikuotą Cox proporcinės rizikos modelį. Rizikos santykis < 1,0 rodo mažesnę vidutinę reiškinį rodiklį ir ilgesnį BLINCYTO grupės pacientų išgyvenamumą be atkryčio, palyginti su SG grupės pacientais.

Vaikų populiacija

BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems Filadelfijos chromosomai neigiama recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, buvo nustatyti dviejuose atvirose tyrimuose: vienos grupės, I/II fazės tyrime (MT103-205) ir atsitiktinių imčių, kontroliuojamame III fazės tyrime (20120215).

Atsitiktinių imčių, kontroliuojamo, atviro, daugiacentrio tyrimo (20120215) metu buvo lygintas BLINCYTO ir standartinio gydymo (SG) konsoliduojamąją chemoterapiją saugumas ir veiksmingumas. Tinkami pacientai buvo nuo 28 dienų iki 18 metų, sergantys didelės rizikos pirmojo atkryčio Filadelfijos chromosomai neigiama B ląstelių prekursorių ŪLL, o jų kaulų čiulpuose blastų buvo < 25 %. Didelės rizikos pacientai buvo apibūdinami pagal IntReALL kriterijus. Pacientai, turintys kliniškai reikšmingą CNS patologiją, kurią reikia gydyti (pvz., nestabilią epilepsiją), arba įrodymų, kad ŪLL šiuo metu pažeidžia CNS, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai buvo įtraukti ir randomizuoti po indukcinio gydymo ir 2 konsoliduojamosios chemoterapijos kursų.

Pacientai atsitiktinai, santykiu 1:1, buvo suskirstyti vartoti BLINCYTO arba trečiąją SG konsoliduojamosios chemoterapijos kursą (didelės rizikos 3 konsolidacija, HC3). BLINCYTO grupės pacientai gavo vieną BLINCYTO ciklą, kuris buvo skirtas kaip nuolatinė infuzija į veną 15 µg/m² per parą per 4 savaites (didžiausia paros dozė neviršijo 28 µg per parą). Atsiradus nepageidaujamų reakcijų buvo galima koreguoti dozę. Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal amžių (< 1 metai, nuo 1 iki 9 metų ir > 9 metai), kaulų čiulpų būseną, nustatytą antro konsoliduojamosios chemoterapijos kurso pabaigoje, ir MLL būseną, nustatytą indukcinio gydymo pabaigoje (blastų < 5 % ir MLL lygis < 10⁻³; blastų < 5 % ir MLL lygis ≥ 10⁻³; blastų ≥ 5 % ir < 25 %). Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos abiejose grupėse buvo gerai subalansuoti (žr. 16 lentelę). Nė vienam iš tiriamųjų nebuvo darytas HKLP.

16 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos tyrime 20120215

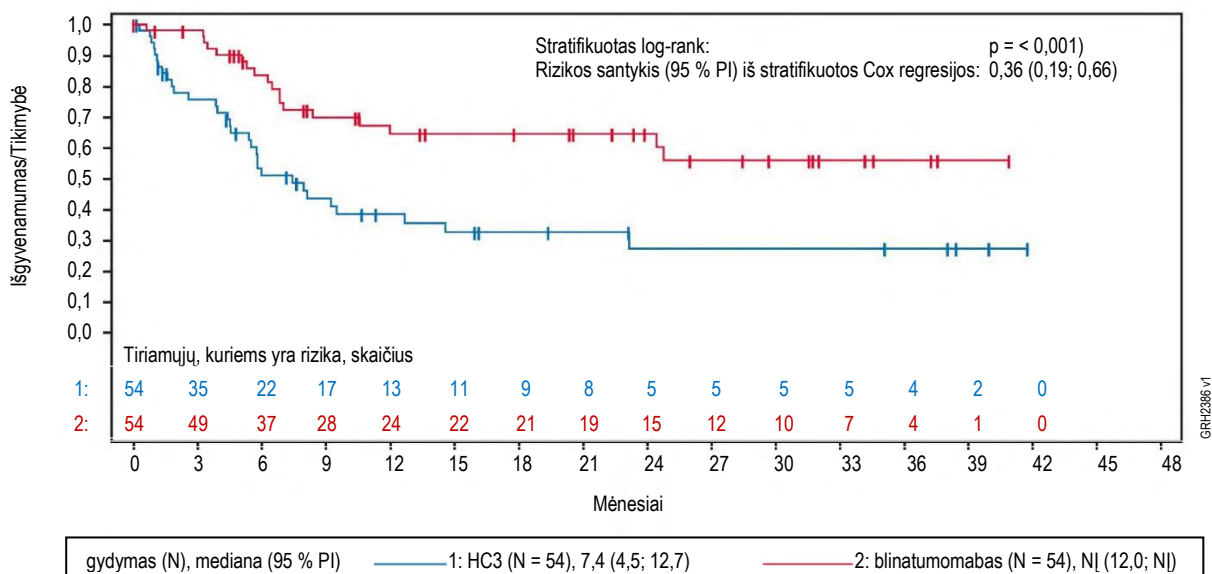
Charakteristikos	BLINCYTO (N = 54)	SG chemoterapija (N = 54)
Amžius, n (%)		
< 1 metai	0 (0,0)	0 (0,0)
Nuo 1 iki 9 metų	39 (72,2)	38 (70,4)
Nuo ≥ 10 iki 18 metų	15 (27,8)	16 (29,6)
Vyrai, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rasė, n (%)		
Amerikos indėnai arba Aliaskos vietiniai gyventojai	0 (0,0)	0 (0,0)
Azijiečiai	1 (1,9)	3 (5,6)
Juodaodžiai (arba afroamerikiečiai)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havajų ar kitų Ramiojo vandenyno salų vietiniai gyventojai	0 (0,0)	0 (0,0)
Kita	3 (5,6)	5 (9,3)
Baltieji	50 (92,6)	43 (79,6)

Charakteristikos	BLINCYTO (N = 54)	SG chemoterapija (N = 54)
Bet kokios genetinės anomalijos pasireiškimas ir tipas, n (%)		
Ne	34 (63,0)	29 (53,7)
Taip	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidija	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploidija	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL pertvarka	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)
Kita	9 (16,7)	10 (18,5)
Ekstramedulinė liga atkryčio metu, n (%)		
Ne	44 (81,5)	40 (74,1)
Taip	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfologija, n (%)		
Blastų < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastų ≥ 5 % ir < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastų ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Neįvertinama	0 (0,0)	1 (1,9)
MLL PGR vertė, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Laikas nuo pirmosios diagnozės nustatymo iki atkryčio (mėnesiai), n (%)		
< 18 mėn.	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mėn. ir ≤ 30 mėn.	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mėn.	3 (5,6)	4 (7,4)

N = pacientų skaičius analizės rinkinyje; n = pacientų su stebėtais duomenimis skaičius; MLL = minimali liekamoji liga; PGR = polimerazės grandininė reakcija.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be įvykių (IBĮ). Tyrimas parodė, kad pacientų, gydytų BLINCYTO, IBĮ buvo statistiškai reikšmingai geresnis, palyginti su SG konsoliduojamąja chemoterapija. Gydomo poveikis pogrupiuose (pvz., pagal amžių, navikinį pažeidimą / MLL būseną, laiką nuo pirmosios diagnozės nustatymo iki atkryčio) iš esmės atitiko visos populiacijos rezultatus. Tyrimo 20120215 pirminės analizės veiksmingumo rezultatai pateikti 5 paveiksle ir 17 lentelėje.

5 paveikslas. Išgyvenamumo be įvykių Kaplan-Meier kreivė



PI = pasikliautinis intervalas, HC3 = didelės rizikos 3 konsolidacija, N = pacientų skaičius analizės rinkinyje, NĮ = neįvertinama.

17 lentelė. Veiksmingumo rezultatai vaikams, sergantiems didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	SG chemoterapija (N = 54)
Išgyvenamumas be įvykių ^a		
Įvykiai (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, mėnesiai [95 % PI]	NĮ ^b [12,0; NĮ ^b]	7,4 [4,5; 12,7]
Rizikos santykis [95 % PI] ^c	0,36 [0,19; 0,66]	
p reikšmė ^d	< 0,001	
Bendras išgyvenamumas		
Mirčių skaičius (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36 mėnesių įvertis (%) [95 % PI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Rizikos santykis [95 % PI] ^{c, d}	0,43 [0,18; 1,01]	
p reikšmė ^{e, f}	0,047	
MLL atsakas ^g		
MLL atsako atvejų skaičius, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % PI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p reikšmė ^{f, i}	< 0,001	

Pastaba. Pirminės analizės veiksmingumo rezultatai (duomenų rinkimo pabaigos data 2019 m. liepos 17 d.).

^a IBĮ laikas buvo skaičiuojamas nuo randomizacijos laiko iki ligos atkryčio arba iki laiko, kai pasiekus visišką remisiją (VR) arba gydymo pabaigoje nepavykus pasiekti VR buvo pasiektas nuo $\geq 5\%$ iki $< 25\%$ blastų navikinio pažeidimo lygis, arba iki laiko, kai atsirado antrinis piktybinis navikas, arba iki mirties dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyko pirmiau.

^b NĮ = neįvertinama.

^c Remiantis stratifikuotu Cox modeliu.

^d BI atnaujintas rizikos santykis (duomenų rinkimo pabaigos data 2020 m. rugsėjo 14 d.) buvo 0,33 (95 % PI: nuo 0,15 iki 0,72).

^e p reikšmė buvo gauta naudojant stratifikuotą log-rank testą.

^f Formaliai nepatikrinta vertinamoji baigtis. p reikšmė nebuvo pakoreguota atsižvelgiant į daugybiškumą.

^g MLL (minimali liekamoji liga) apibūdinta kaip MLL remiantis PGR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: skaičius pacientų, pasiekusių MLL atsaką, kai jų pradinė MLL reikšmė buvo $\geq 10^{-4}$ arba $< 10^{-4}$;

n2: įvertintas pacientų skaičius.

ⁱ p reikšmė gauta naudojant Cochran Mantel Haenszel testą.

Bendrojo IBĮ stebėjimo laiko mediana buvo 51,9 mėn. (95 % PI: 47,2, 62,1). SG konsoliduojamąją chemoterapiją (HC3) gavusiems pacientams 5 metų *Kaplan-Meier* IBĮ įvertis buvo 27,6 % (95 % PI: 16,2, 40,3), palyginti su 57,8 % (95 % PI: 42,5, 70,4) pacientams, kurie gavo BLINCYTO, o rizikos santykis (95 % PI) buvo 0,35 (0,20, 0,61).

BI stebėjimo laiko mediana buvo 55,2 mėnesio visai populiacijai ir buvo panaši visose gydymo grupėse. 5 metų *Kaplan-Meier* BI įvertis buvo 41,4 % (95 % PI: 26,3–55,9) chemoterapijos (HC3) grupėje ir 78,4 % (95 % PI: 64,2–87,4) BLINCYTO grupėje, o rizikos santykis (95 % PI) buvo 0,33 (0,16, 0,66). Laiko iki transplantacijos mediana buvo 1,7 mėnesio (intervalas: nuo 1 iki 4 mėnesių) HC3 grupėje ir 1,9 mėnesio (intervalas: nuo 1 iki 3 mėnesių) BLINCYTO grupėje.

BLINCYTO grupėje, palyginti su HC3 grupe, buvo pranešta apie didesnę aloHKLP dažnį po gydymo pradžios: 82,5 % tiriamųjų (47 iš 57) HC3 grupėje ir 94,4 % tiriamųjų (51 iš 54) BLINCYTO grupėje. HC3 grupėje transplantacija esant visiškai remisijai buvo atlikta 39 iš 57 tiriamųjų (68,4 %), o BLINCYTO grupėje transplantacija esant visiškai remisijai buvo atlikta 51 iš 54 tiriamųjų (94,4 %).

Praėjus 100 dienų po transplantacijos, mirtingumas siekė 3,9 % (95 % PI: nuo 1,0 iki 14,8) BLINCYTO grupėje ir 5,1 % (95 % PI: nuo 1,3 iki 19,0) chemoterapijos (HC3) grupėje. Pagal *Kaplan-Meier* laiko iki mirties mediana buvo 1 558,0 dienos HC3 grupėje (95 % PI: nuo 431,0 dienos iki NĮ), o blinatumomabo grupėje (95 % PI: NĮ, NĮ) ji buvo nepasiekta.

BLINCYTO saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo vertinami atviro, daugiacentrio, vienos grupės tyrimo metu, kai buvo tiriami 93 vaikai, sirgę recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL (esant antram ar vėlesniam kaulų čiulpų pakitimui atkryčiui, išsivysčius bet kokiam kaulų čiulpų pakitimui atkryčiui po alogeninio HKLP arba nesant atsako į kitus gydymus, taip pat esant > 25 % blastų kaulų čiulpuose) (MT103-205). Tai buvo dviejų dalių tyrimas: dozės nustatymo dalyje buvo nustatomas tinkamas dozavimo planas, po to buvo vykdoma vienos grupės veiksmingumo vertinimo dalis taikant šį planą.

BLINCYTO buvo vartojamas atliekant nuolatinę intraveninę infuziją. Tyrimo dozės nustatymo dalyje buvo vertinamos paros dozės iki 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Nustatyta toliau nurodyta rekomenduojama dozė, kuri buvo skiriama tyrimo farmakokinetikos (FK) ekspansijos ir veiksmingumo dalyse: 1 ciklo 1-7 dieną – 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, o 8-28 dieną – 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$; vėlesniuose cikluose 1-28 dieną paros dozė – 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Atsiradus nepageidaujamų reakcijų buvo galima koreguoti dozę. Pacientams, kurie į gydymą BLINCYTO reagavo, tačiau kuriems vėliau pasireiškė atkrytis, buvo galima skirti kartotinę gydymą BLINCYTO.

Gydytą populiaciją (dozės nustatymo, FK ekspansijos ir veiksmingumo dalyse) sudarė 70 pacientų, kuriems, taikant rekomenduojamą dozę, buvo atlikta mažiausiai 1 BLINCYTO infuzija; vidutinis pacientui atliktų ciklų skaičius buvo 1,5. Gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 8 metai (ribos: nuo 7 mėn. iki 17 metų), 40 iš 70 (57,1 %) pacientų prieš gydymą BLINCYTO buvo atliktas alogeninis HKLP, o 39 iš 70 (55,7 %) liga į gydymą nereagavo. Prieš gydymą daugumos pacientų navikinis pažeidimas buvo labai išplitęs (leukeminių blastų kaulų čiulpuose – ≥ 50 %): blastų ląstelių mediana kaulų čiulpuose – 75,5 %.

Dvidešimt iš 70 (28,6 %) pacientų VR/VRd* pasiekė per pirmuosius 2 gydymo ciklus, o 17 iš šių 20 (85 %) – 1 gydymo ciklo metu. Keturi pacientai pasiekė kaulų čiulpų M1, bet neatitiko VR ar VRd* periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymo kriterijų. Vienuolikai iš 20 pacientų (55 %), pasiekusių VR/VRd*, buvo atliktas alogeninis HKLP. Jaunesnių nei 2 metų pacientų tarpe VR/VRd* buvo 40,0 % (4/10), 2–6 metų pacientų – 30,0 % (6/20), o 7–17 metų pacientų – 25,0 % (10/40). Trims < 1 metų amžiaus pacientams, kurių liga nereagavo į ankstesnį gydymą ir kuriems anksčiau nebuvo atliktas alogeninis HKLP, buvo paskirtas vienas gydymo BLINCYTO ciklas, taikant 5–15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ paros dozę. Nė vienas iš šių 3 < 1 metų amžiaus tiriamųjų nepasiekė VR/VRd*, 1 paciento liga buvo progresuojanti (BI – 2,3 mėn.), o 2 nereagavo į gydymą (BI, atitinkamai, – 1,1 mėn. ir 8,7 mėn.). Kūdikiams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo panašios į nustatytąsias visoje vaikų populiacijoje. Veiksmingumo rezultatai pateikti 18 lentelėje.

18 lentelė. Recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergančių < 18 metų pacientų gydymo veiksmingumo rezultatai (MT103-205)

	N = 70
VR ^a /VRd ^{*b} , n (%) [95 % PI]	20 (28,6 %) [18,4–40,6 %]
VR, n (%) [95 % PI]	11 (15,7 %) [8,1–26,4 %]
VRd [*] , n (%) [95 % PI]	9 (12,9 %) [6,1–23,0 %]
Visiškas MLL atsakas po VR/VRd ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % PI]	11/20 (55,0 %) [31,5–76,9]
VR, n1/n2 ^d (%) [95 % PI]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3]
VRd [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % PI]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3]
Išgyvenamumo be atkryčio ^e (IBE) ^e mediana po VR/VRd [*] [95 % PI]	6,8 mėnesio [2,2–12,0 mėnesio]
Bendro išgyvenamumo mediana [95 % PI]	7,5 mėnesio [4,0–11,8 mėnesio]
Mirtingumas 100 dienų laikotarpyje po alogeninio HKLP ^f	
n/N (%) [95 % PI]	1/6 (16,7 %) [2,5–72,7 %]

^a VR buvo apibūdinama kaip M1 čiulpai ($\leq 5\%$ blastų kaulų čiulpuose), cirkuliuojančių blastų arba ekstramedulinės ligos požymių nebuvimas, visiškai periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 100\,000/\text{mikrolitre}$ ir absoliutus neutrofilų skaičius [ANS] $> 1\,000/\text{mikrolitre}$) ir atkryčio nebuvimas per 28 dienas.

^b VRd^{*} buvo apibūdinama kaip M1 čiulpai ($\leq 5\%$ blastų kaulų čiulpuose), cirkuliuojančių blastų arba ekstramedulinės ligos požymių nebuvimas, dalinis periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitų $> 50\,000/\text{mikrolitre}$ ir ANS $> 500/\text{mikrolitre}$) ir atkryčio nebuvimas per 28 dienas.

^c Visiškas MLL atsakas. Nei PGR, nei tėkmės citometrijos metu leukeminių ląstelių neaptikta.

^d n1: pacientų skaičius, kuriems pasireiškė MLL atsakas ir atitinkama remisijos būseną; n2: pacientų skaičius, kuriems pasireiškė atitinkama remisijos būseną. Vienas pacientas, kuriam pasireiškė VR/VRd^{*}, bet trūko MLL duomenų, laikomas pacientu, kuriam MLL atsakas nebuvo pasiektas.

^e Atkrytis buvo apibūdinamas kaip hematologinis atkrytis (po VR kaulų čiulpuose blastų daugiau nei 25%) arba ekstramedulinis atkrytis.

^f Įtraukti tik tie pacientai, kuriems buvo atliktas HKLP ir kuriems pasireiškė VR/VRd^{*} remisija (prieš HKLP nebuvo vartojami antileukeminiai preparatai).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad blinatumomabo $5\text{--}90\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ (maždaug atitinka $9\text{--}162\ \mu\text{g}$) paros dozių farmakokinetika suaugusių žmonių organizme yra tiesinė. Atliekant nuolatinę blinatumomabo infuziją į veną, pusiausvyrinė koncentracija serume (C_{ss}) buvo pasiekta per dieną ir laikui bėgant išliko stabili. Vidutinės C_{ss} padidėjimas buvo maždaug proporcingas tirtoms dozėms. Vartojant recidyvuojančiai arba į gydymą nereaguojančiai ŪLL gydyti skirtas klinikines $9\ \mu\text{g}$ ir $28\ \mu\text{g}$ paros dozes, vidutinė (SN) C_{ss} buvo atitinkamai $228\ (356)\ \text{pikogramų}/\text{ml}$ ir $616\ (537)\ \text{pikogramų}/\text{ml}$. Pacientų, sergančių B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL, blinatumomabo farmakokinetika buvo panaši kaip recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia ŪLL sergančių pacientų. Blinatumomabo farmakokinetika konsolidacijos fazėje suaugusiems pacientams, sergantiems B ląstelių prekursorių ŪLL, įskaitant pacientus, kurie serga naujai diagnozuota ŪLL ir pirmą kartą recidyvavusia ŪLL, buvo panaši į suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia ŪLL, farmakokinetiką.

Pasiskirstymas

Atliekant nuolatinę blinatumomabo infuziją į veną, apskaičiuotasis vidutinis (standartinis nuokrypis, SN) pasiskirstymo tūris, remiantis terminaline faze (V_z), buvo $5,27\ (4,37)\ \text{l}$.

Biotransformacija

Blinatumomabo metabolizmo procesai nėra apibūdinti. Tikėtina, kad blinatumomabas, kaip ir kiti terapiniai baltymai, vykstant katabolizmui yra skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Klinikinių tyrimų metu atliekant nuolatinę blinatumomabo infuziją į veną, apskaičiuotasis vidutinis (SN) sisteminis klirensas buvo 3,10 (2,94) l/val. Vidutinis (SN) pusinės eliminacijos laikas buvo 2,20 (1,34) val. Vartojant tirtas kliniškes dozes, nereikšmingas blinatumomabo kiekis buvo išskiriamas su šlapimu.

Konkrečios populiacijos

Nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų blinatumomabo farmakokinetikos skirtumų atsižvelgiant į amžių, lytį, rasę, etninę kilmę, Filadelfijos chromosomos būseną arba lengvą (bendras bilirubinas $\leq$ viršutinė normos riba [VNR] ir ASAT > VNR arba bendras bilirubinas nuo > 1 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks ASAT) ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (bendras bilirubinas nuo > $1,5$ iki $3 \times$ VNR ir bet koks ASAT). Kūno paviršiaus plotas (nuo 0,4 iki 2,9 m²) turi įtakos blinatumomabo farmakokinetikai, todėl pacientams, sveriantiems < 45 kg, tikslinga apskaičiuoti dozę pagal KPP.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Formalių blinatumomabo farmakinetikos tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Farmakokinetikos analizė parodė, kad vidutinis blinatumomabo klirensas pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme skiriasi maždaug 2 kartus. Vis dėlto, kadangi nustatyti didesni svyravimai (variacijos koeficientas iki 98,4 %) skirtingų pacientų organizme, o klirenso rodmuo pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, organizme iš esmės atitiko ribas, nustatytas tiriant pacientus, kurių inkstų funkcija normali, todėl kliniškai reikšminga inkstų funkcijos įtaka klinikinėms baigtims nėra tikėtina. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikis blinatumomabo farmakokinetikai netirtas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Formalių blinatumomabo farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka blinatumomabo klirensui buvo įvertinta atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su normalia kepenų funkcija, taikant Nacionalinio vėžio instituto Organų funkcijų sutrikimo darbo grupės (angl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*) nustatytus kriterijus. Kliniškai reikšmingų blinatumomabo klirenso skirtumų tarp pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių kepenų funkcija normali, nenustatyta. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis blinatumomabo farmakokinetikai netirtas.

Vaikų populiacija

Nustatyta, kad blinatumomabo farmakokinetika 5–30 µg/m² paros dozių ribose vaikų organizme yra tiesinė. Taikant recidyvuojančiai ar į gydymą nereaguojančiai B ląstelių prekursorių ŪLL gydyti rekomenduojamas 5 ir 15 µg/m² paros dozes, vidutinės (SN) pusiausvyrinės koncentracijos serume (C_{ss}) reikšmės buvo atitinkamai 162 (179) ir 533 (392) pikogramų/ml. Apskaičiuotasis vidutinis (SN) pasiskirstymo tūris (V_z), klirensas (CL) ir galutinės pusinės eliminacijos laikas (t_{1/2,z}), atitinkamai, buvo 4,14 (3,32) l/m², 1,65 (1,62) l/val./m² ir 2,14 (1,44) val.

Blinatumomabo farmakokinetika konsolidacijos fazėje vaikams, sergantiems B ląstelių prekursorių ŪLL, įskaitant pacientus, kurie serga pirmą kartą recidyvavusia B ląstelių prekursorių ŪLL, buvo panaši į vaikų, sergančių recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL, farmakokinetiką.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai, atlikti su blinatumomabo ir pelių pakeičiamaisiais modeliais, parodė tikėtiną farmakologinį poveikį (įskaitant citokinų išsiskyrimą, leukocitų kiekio sumažėjimą, B ląstelių stokos atsiradimą, T ląstelių kiekio sumažėjimą ir limfoidinio audinio ląstelių kiekio sumažėjimą). Nutraukus vartojimą, šie pokyčiai išnyko.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su blinatumomabu neatlikta. Su pelėmis atlikto toksinio poveikio embrionui ir vaisiui metu pelių pakeičiamasis modelis nedideliais kiekiais (koncentracijos vaisiaus ir motinos serume santykis $< 1\%$) prasiskverbė pro placentą, toksinio poveikio embrionui ar vaisiui arba teratogeninio poveikio neatsirado. Stebėtas tikėtinas B ir T ląstelių kiekio sumažėjimas vaikingoms pelėms, tačiau poveikis vaisiaus kraujui netirtas. Su blinatumomabo vartojimu susijusio poveikio vislumui tyrimų neatlikta. Tyrimų su pelių pakeičiamaisiais modeliais metu poveikio patinų ar patelių reprodukciniams organams nebuvo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Trehalozė dihidratas
Lizino hidrochloridas
Polisorbatas 80 (E433)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

Tirpalas (stabilizatorius)

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Lizino hidrochloridas
Polisorbatas 80 (E433)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

5 metai

Paruoštas tirpalas

Nustatyta, kad cheminiu ir fizikiniu požiūriu paruoštas tirpalas išlieka stabilus $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 24 valandas arba žemesnėje kaip $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 4 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia praskiesti nedelsiant, nebent tirpinta taip, kad mikrobinis užteršimas neįmanomas. Jei neskiedžiama iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Praskiestas tirpalas (paruoštas infuzijos maišelyje)

Nustatyta, kad cheminiu ir fizikiniu požiūriu paruoštas tirpalas išlieka stabilus 2 °C – 8 °C temperatūroje 10 dienų arba žemesnėje kaip 27 °C temperatūroje 96 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą infuzijos maišelyje reikia vartoti nedelsiant. Jei tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai paruoštas tirpalas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent skiesta kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienos BLINCYTO pakuotės sudėtyje yra 1 flakonas miltelių infuzinio tirpalo koncentratui ir 1 flakonas tirpalo (stabilizatoriaus):

- 38,5 mikrogramo blinatumomabo miltelių flakonas (I tipo stiklo) su kamščiu (elastomero gumos), gaubteliu (aliumininiu) ir nuplėšiamu dangteliu ir
- 10 ml tirpalo flakonas (I tipo stiklo) su kamščiu (elastomero gumos), gaubteliu (aliumininiu) ir nuplėšiamu dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Aseptinis ruošimas

Ruošiant infuziją reikia laikytis aseptikos reikalavimų. BLINCYTO ruošimas turi būti:

- atliekamas aseptinėmis sąlygomis apmokyto personalo, vadovaujantis geros praktikos taisyklėmis (ypač susijusiomis su aseptiniu parenterinių preparatų paruošimu);
- atliekamas laminarinės srovės kameroje ar biologiniu požiūriu apsaugotose patalpose, naudojant standartines saugaus darbo su į veną vartojamais preparatais procedūras.

Labai svarbu laikytis šiame skyriuje pateiktųjų ruošimo ir vartojimo instrukcijų, kad būtų sumažinta vaistinio preparato vartojimo klaidų (įskaitant per mažos ir per didelės dozės suvartojimą) rizika.

Kitos instrukcijos

- BLINCYTO yra suderinamas su poliolefino, PVC ne-dietilheksiftalato (ne-DEHF) ar etilo vinilo acetato (EVA) infuzijos maišeliais / pompos kasetėmis.
- Baigus infuziją, nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Toliau išvardytos priemonės yra būtinos, tačiau jų pakuotėje **nėra**:

- Sterilūs vienkartinio naudojimo švirkštai
- 21–23 dydžio adata (-os) (rekomenduojama)
- Injekcinis vanduo

- Infuzijos maišelis, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo;
 - Siekiant sumažinti aseptinių tirpalo perkėlimų skaičių, naudokite 250 ml užpildytą infuzijos maišelį. **BLINCYTO dozė apskaičiuojama atsižvelgiant į įprastinį perteklinį 265 – 275 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį.**
 - Naudokite tik poliolefino, PVC ne dietilheksifalato (ne DEHF) ar etilo vinilo acetato (EVA) infuzijos maišelius / pompas kasetes.
- Poliolefino, PVC ne DEHF ar EVA intraveninė sistema su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymus jungiančiu 0,2 mikrometro vidiniu filtru;
 - Užtikrinkite, kad sistema yra suderinama su infuzine pompa.

Paruoškite BLINCYTO su injekciniu vandeniu. BLINCYTO flakonams ruošti negalima naudoti tirpalo (stabilizatoriaus).

Intraveniniam vamzdeliui užpildyti naudokite tik tirpalą iš maišelio, kuriame yra GALUTINIS paruoštas BLINCYTO infuzinis tirpalas. Infuzijos sistemos negalima užpildyti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

BLINCYTO ruošimas

1. Apskaičiuokite BLINCYTO flakonų skaičių, reikalingą dozei, ir infuzijos trukmę.
2. Naudodami švirkštą, kiekvieno BLINCYTO miltelių koncentratui flakono turinį ištirpinkite 3 ml injekcinio vandens. Vandenį nukreipkite palei BLINCYTO flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių.
 - **BLINCYTO miltelių koncentratui negalima tirpinti tirpalu (stabilizatoriumi).**
 - Ant miltelių koncentratui užpylus injekcinio vandens, bendras tirpalo tūris būna 3,08 ml, galutinė BLINCYTO koncentracija būna 12,5 µg/ml.
3. Švelniai (kad nesusidarytų per daug putų) pasukiokite turinį.
 - **Nekratyti.**
4. Paruoštą tirpalą apžiūrėkite (tirpalo ruošimo metu ir prieš paruošdami infuzijos maišelį), ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Gautas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas.
 - **Jei tirpalas yra drumstas arba yra nuosėdų, jo vartoti negalima.**

BLINCYTO infuzinio maišelio paruošimas

Prieš naudodami kiekvieną BLINCYTO infuzinį maišelį, patikrinkite paskirtą dozę ir infuzijos trukmę. Kad klaidų būtų kuo mažiau, **BLINCYTO infuziniam maišeliui paruošti naudokite 19 ir 20 lentelėse nurodytus konkrečius kiekius.**

- 19 lentelė skirta pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau
 - 20 lentelė skirta pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg
1. Naudokite infuzijos maišelį, užpildytą 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, kurio bendras tūris paprastai būna 265 – 275 ml.
 2. Siekiant iš vidaus padengti infuzijos maišelį, į jį švirkštu aseptinėmis sąlygomis perkelkite 5,5 ml tirpalo (stabilizatoriaus). Švelniai (kad nesusidarytų putų) sumaišykite maišelio turinį. Likusį tirpalą (stabilizatorių) išmeskite.
 3. Naudodami švirkštą, aseptinėmis sąlygomis perkelkite reikalingą paruošto BLINCYTO tirpalo tūrį į infuzijos maišelį, kuriame yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas ir tirpalas (stabilizatorius). Švelniai (kad nesusidarytų putų) sumaišykite maišelio turinį.
 - Pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau, konkretų paruošto BLINCYTO tūrį žr. 19 lentelėje.
 - Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg, konkretų paruošto BLINCYTO tūrį (dozė priklauso nuo KPP) žr. 20 lentelėje.
 - Flakoną su nepanaudotu BLINCYTO paruošto tirpalo likučiu išmeskite.
 4. Iš infuzijos maišelio pašalinkite orą. Tai ypač svarbu, jeigu naudojama ambulatorinė infuzinė pompa.

5. Aseptinėmis sąlygomis prie infuzijos maišelio prijunkite intraveninę sistemą su steriliu 0,2 mikrono vidiniu filtru. Užtikrinkite, kad intraveninė sistema yra suderinama su infuzine pompa.
6. **Intraveninės infuzijos sistemą užpildykite tik tirpalu iš maišelio, kuriame yra GALUTINIS paruoštas BLINCYTO infuzinis tirpalas.**
7. Jei nevartojama iš karto, laikyti šaldytuve 2 °C-8 °C temperatūroje.

19 lentelė. Pacientams, kurių svoris yra 45 kg arba didesnis: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, tirpalo (stabilizatoriaus) ir paruošto BLINCYTO kiekis, perkeliamas į infuzijos maišelį

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)			250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)			5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	Paruoštas BLINCYTO	
			Tūris	Flakonai
24 val.	9 µg/parą	10 ml/val.	0,83 ml	1
	28 µg/parą	10 ml/val.	2,6 ml	1
48 val.	9 µg/parą	5 ml/val.	1,7 ml	1
	28 µg/parą	5 ml/val.	5,2 ml	2
72 val.	9 µg/parą	3,3 ml/val.	2,5 ml	1
	28 µg/parą	3,3 ml/val.	8 ml	3
96 val.	9 µg/parą	2,5 ml/val.	3,3 ml	2
	28 µg/parą	2,5 ml/val.	10,7 ml	4

20 lentelė. Pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 45 kg: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, tirpalo (stabilizatoriaus) ir paruošto BLINCYTO kiekis, perkeliamas į infuzijos maišelį

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m ²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
24 val.	5 µg/m ² per parą	10 ml/val.	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 val.	15 µg/m ² per parą	10 ml/val.	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

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m ²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
48 val.	5 µg/m ² per parą	5 ml/val.	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 val.	15 µg/m ² per parą	5 ml/val.	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

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m ²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
72 val.	5 µg/m ² per parą	3,3 ml/val.	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 val.	15 µg/m ² per parą	3,3 ml/val.	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

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m ²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
96 val.	5 µg/m ² per parą	2,5 ml/val.	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 val.	15 µg/m ² per parą	2,5 ml/val.	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

KPP – kūno paviršiaus plotas

*BLINCYTO vartojimo saugumas, kai KPP mažesnis nei 0,4 m², neištirtas.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1047/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. kovo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Kiekvienoje šalyje narėje prieš pateikiant BLINCYTO į rinką, registruotojas su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis turi suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo ir visus kitus programos aspektus.

Mokomosios programos tikslas – informuoti apie svarbius su BLINCYTO susijusius pavojus, t. y., įskaitant su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą (IELSNS).

Registruotojas turi užtikrinti, kad po diskusijų ir susitarimo su kiekvienos valstybės narės, kurioje parduodamas BLINCYTO, nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis:

- visi slaugytojai, kurie rūpinsis BLINCYTO gydomais pacientais, gaus toliau aprašytą slaugytojo mokomąją brošiūrą.
- Visiems pacientams / prižiūrintiems asmenims pateikiama:
- paciento / prižiūrinčio asmens mokomoji medžiaga;
- paciento kortelė.

Pagrindiniai įtrauktini elementai

Slaugytojo mokomoji medžiaga, atsižvelgiant į diskusijas ir susitarimą su NKI, turėtų būti brošiūra arba internetinė interaktyvi priemonė, kurioje būtų šie pagrindiniai elementai:

- IELSE vertinimo sistemos, skirtos IELSNS įvertinti, aprašas, veiksmai, kurių reikia imtis pasireiškus IELSNS simptomams,
- CAPD vertinimo sistemos, skirtos IELSNS vaikų populiacijoje įvertinti, aprašas ir veiksmai, kurių reikia imtis pasireiškus IELSNS simptomams,
- informacija apie tai, kaip svarbu išaiškinti pacientams, kad negalima vairuoti ir pasireiškus neurologinių simptomų reikia kreiptis į gydantį gydytoją / slaugytoją.

Paciento (įskaitant prižiūrinčio asmens) mokomojoje medžiagoje turi būti šie pagrindiniai elementai:

- BLINCYTO vartojimo procedūrų aprašymas.
- Pagrindinių IELSNS požymių ir (arba) simptomų aprašymas ir neatidėliotino pranešimo gydančiam gydytojui ar slaugytojui svarba, jei tokie simptomai pasireiškia.
- Rekomendacija pacientams nevairuoti gydymo BLINCYTO metu.

Paciento kortelėje turi būti šie pagrindiniai elementai:

- Įspėjimas pacientą gydančiam SPC (bet kuriuo metu, įskaitant ūmines būkles), kad pacientas vartoja BLINCYTO.
- Pagrindinių CIS ir IELSNS požymių ir simptomų aprašymas.
- Aprašymas, kada reikia skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją arba kreiptis skubios pagalbos, jei atsirastų CIS ar IELSNS požymių ir simptomų.
- Paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): 20150136 tyrimas. Blinatumomabo saugumo ir veiksmingumo, utilizacijos ir gydymo praktikos stebėjimo tyrimas*.	2025 m. I ketv.

* Tyrimo protokolas turi būti paruoštas ir pateiktas PRAC peržiūrai per 2 mėnesius nuo ES Komisijos sprendimo.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): Tyrimas 20180130: stebėjimo tyrimas, kad būtų galima toliau apibūdinti ilgalaikį BLINCYTO saugumą, įskaitant raidos aspektus, HKLP ir antrinius piktybinius navikus vaikams, sergantiems B ląstelių prekursorių ŪLL, kurie buvo gydyti blinatumomabu arba chemoterapija, po kurios buvo atliktas persodinimas*.	2038 m. IV ketv.

* Tyrimo protokolas turi būti paruoštas ir pateiktas PRAC peržiūrai per 3 mėnesius nuo ES Komisijos sprendimo.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BLINCYTO 38,5 mikrogramo milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui
blinatumomabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių flakone yra 38,5 mikrogramo blinatumomabo.
Po ištirpinimo injekciniam vandenyje kiekviename flakone yra 12,5 mikrogramo/ml blinatumomabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: citrinų rūgštis monohidratas (E330), trehalozė dihidratas, lizino hidrochloridas, polisorbato 80 (E433) ir natrio hidroksidas.
Tirpalas (stabilizatorius): citrinų rūgštis monohidratas (E330), lizino hidrochloridas, polisorbato 80 (E433), natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui.
1 flakonas miltelių.
1 flakonas tirpalo (stabilizatorius). Skirtas suleisti tik į natrio chlorido maišelį.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Paruošto tirpalo kratyti negalima.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1047/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

MILTELIŲ FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

BLINCYTO 38,5 µg milteliai koncentratui
blinatumomabum
i.v. paruošus ir praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TIRPALO (STABILIZATORIAUS) FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tirpalas (stabilizatorius).
BLINCYTO

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 ml

6. KITA

Skirtas suleisti tik į natrio chlorido maišelį.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

BLINCYTO 38,5 mikrogramo milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui blinatumomabas (*blinatumomabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas taip pat pateiks Jums šią mokomąją medžiagą:
 - Pacientų ir prižiūrinčių asmenų mokomoji brošiūra, kurioje yra svarbi informacija apie saugumą, kurią Jums reikia žinoti prieš skiriant BLINCYTO ir gydymo BLINCYTO metu.
 - Paciento kortelė su medikų komandos kontaktiniais duomenimis ir informacija, kada kreiptis į Jūsų gydytoją ar slaugytoją. Visą laiką turėkite šią paciento kortelę su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra BLINCYTO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant BLINCYTO
3. Kaip vartojamas BLINCYTO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti BLINCYTO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BLINCYTO ir kam jis vartojamas

Veiklioji BLINCYTO medžiaga yra blinatumomabas. Jis priklauso vėžio ląsteles veikiantiems vaistams, vadinamiems antineoplastiniais preparatais.

BLINCYTO vartojamas ūmine limfoblastine leukemija sergantiems suaugusiems, vaikams ir jauniems suaugusiems gydyti. Ūminė limfoblastinė leukemija yra kraujo vėžys, kuriuo sergant tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B limfocitais, kiekio didėjimas tampa nekontroliuojamas. Šis vaistas leidžia imuninei sistemai atakuoti ir sunaikinti tokias nenormalias vėžines baltąsias kraujo ląsteles. BLINCYTO vartojamas, kai ūminė limfoblastinė leukemija grįžta arba nereaguoja į ankstesnį gydymą (vadinamoji recidyvuojanti ar į gydymą nereaguojanti ūminė limfoblastinė leukemija).

Jis taip pat skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija, kuriems po ankstesnio gydymo tebeliko nedidelis kiekis vėžinių ląstelių (vadinamoji minimali liekamoji liga).

BLINCYTO taip pat vartojamas konsoliduojamojo gydymo metu. Ūminės limfoblastinės leukemijos konsoliduojamasis gydymas – tai gydymo fazė, kuri būna po pradinės gydymo fazės. Juo siekiama visiškai pašalinti likusias leukemines ląsteles, kurių gali būti likę po pirmosios gydymo fazės.

2. Kas žinotina prieš vartojant BLINCYTO

BLINCYTO vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija blinatumomabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu žindote.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti BLINCYTO, jeigu Jums tinka bet kuri toliau paminėta būklė, kadangi gydymas BLINCYTO Jums gali netikti:

- jeigu Jums kada nors yra buvę nervų sistemos sutrikimų, tokių kaip drebėjimas (tremoras), nenormalūs jutimai, traukuliai, atminties netekimas, sumišimas, dezorientacija, pusiausvyros sutrikimas arba kalbos pasunkėjimas. Jeigu Jums šiuo metu yra aktyvi nervų sistemos problema arba būklė, apie tai pasakykite gydytojui. Jei Jums leukemija yra išplitusi į galvos ir (arba) nugaros smegenis, gydytojui prieš pradėdant gydymą BLINCYTO pirmiausia gali reikėti gydyti šią būklę. Gydytojas, prieš nusprendamas, ar Jūs turite būti gydomi BLINCYTO, įvertins Jūsų nervų sistemą ir atliks tyrimus. Gydytojui gali reikėti užtikrinti specifinę Jūsų priežiūrą gydymo BLINCYTO metu;
- jeigu Jums yra aktyvi infekcija;
- jeigu Jums po ankstesnio BLINCYTO vartojimo buvo pasireiškusi infuzinė reakcija. Galimi simptomai yra švokštimas, paraudimas, veido patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas ir mažas arba didelis kraujospūdis;
- jeigu manote, kad netolimoje ateityje Jums prireiks bet kokio skiepavimo, įskaitant skiepus, būtinus keliaujant į kitas šalis. Kai kuriomis vakcinomis negalima skiepyti dvi savaites iki gydymo BLINCYTO, jo metu ir kelis mėnesius po gydymo pabaigos. Gydytojas patikrins, ar Jūs reikia skiepyti.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei BLINCYTO vartojimo metu Jums pasireišk naujų simptomų, įskaitant toliau išvardytus simptomus, bet jais neapsiribojant, kadangi gali prireikti skirti gydymą ir keisti dozę.

- Poveikis nervų sistemai. Simptomai: sumišimas, budrumo praradimas, sunkumas kalbėti ir (arba) rašyti. Kai kurie iš jų gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), požymiai;
- jeigu Jums pasireiškia šaltkrėtis arba drebulys arba atsiranda karščio pojūtis; turite pamatuoti kūno temperatūrą, kadangi gali pasireikšti karščiavimas. Tai gali būti infekcijos simptomai;
- jeigu bet kuriuo infuzijos laikotarpiu Jums atsiranda reakcija, galinti pasireikšti svaiguliu, alpulio pojūčiu, pykinimu, veido patinimu, kvėpavimo pasunkėjimu, švokštimu arba išbėrimu;
- jeigu pasireiškia stiprus ir nuolatinis skrandžio skausmas, kartu su pykinimu ir vėmimu arba be jų, nes tai gali būti sunkios ir galimai mirtinos būklės, vadinamos pankreatitu (kasos uždegimu), simptomai.

Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės, ar neatsiranda šių reakcijų požymių ir simptomų.

Dauno sindromu sergantiems žmonėms gali būti didesnė traukulių rizika, todėl prieš pradėdant gydymą BLINCYTO jiems gali būti skirti vaistai nuo traukulių.

Jei BLINCYTO vartojimo metu pastojote, **nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Gydytojas aptars su Jumis atsargumo priemones, susijusias su Jūsų naujagimio skiepijimu.

Prieš kiekvieną BLINCYTO infuzijos ciklą Jums bus skirta vaistų, padedančių sumažinti gyvybei pavojų kelti galinčios komplikacijos, vadinamos naviko irimo sindromu (jį sukelia nenormalūs cheminės kraujo sudėties pokyčiai dėl žūstančių vėžio ląstelių irimo), riziką. Be to, Jums gali būti skirta vaistų karščiavimui mažinti.

Gydymo metu, ypač per kelias pirmas dienas nuo jo pradžios, gali labai sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius (pasireikšti neutropenija), labai sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius ir pasireikšti karščiavimas (febrilinė neutropenija), padidėti kepenų fermentų aktyvumas arba šlapimo rūgšties kiekis. Gydytojas gydymo BLINCYTO metu reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų kraujo ląstelių skaičių.

Vaikams ir paaugliams

BLINCYTO skyrimo patirties jaunesniems nei 1 metų vaikams yra nedaug.

Kiti vaistai ir BLINCYTO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Kontracepcija

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 48 valandas po paskutinio gydymo. Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, koks kontracepcijos metodas tinka.

Nėštumas

BLINCYTO poveikis nėščioms moterims nežinomas, bet atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą, BLINCYTO gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. BLINCYTO nėštumo metu vartoti negalima, nebent gydytojas mano, kad šis vaistas Jums yra geriausias.

Jei gydymo BLINCYTO metu pastosite, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Gydytojas aptars su Jumis atsargumo priemones, susijusias su Jūsų naujagimio skiepijimu.

Žindymas

Žindyti negalima gydymo metu ir mažiausiai 48 valandas po paskutinio gydymo. Nežinoma, ar BLINCYTO išsiskiria į motinos pieną, tačiau pavojaus žindančiam kūdikiui atmesti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo BLINCYTO metu negalima vairuoti, valdyti didelių mechanizmų ar imtis rizikingų veiksmų. BLINCYTO gali sukelti nervų sistemos sutrikimų, tokių kaip svaigulys, traukuliai, sumišimas, koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimas.

BLINCYTO sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje, gaunamoje per 24 valandų trukmės infuziją, yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartojamas BLINCYTO

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

BLINCYTO, naudojant infuzinę pompą, bus nuolat leidžiamas į veną 4 savaites (tai yra vienas gydymo ciklas). Po to bus 2 savaitių pertrauka, kurios metu infuzija nebus atliekama. Infuzijos kateteris prie Jūsų bus prijungtas visą laiką kiekvieno gydymo ciklo metu. Gydytojas nuspręs, kada reikia keisti Jūsų BLINCYTO infuzijos maišelį (maišelio keitimo dažnis gali būti įvairus, t. y. nuo vienos dienos iki 4 dienų). Infuzijos greitis gali būti didesnis arba mažesnis, tai priklausys nuo to, kaip dažnai bus keičiamas infuzijos maišelis.

Kiek laiko būsite gydomi BLINCYTO

Paprastai atliekami 2 gydymo BLINCYTO ciklai, jei sergate recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia ūmine limfoblastine leukemija, arba 1 gydymo ciklas, jei Jums pasireiškia minimali liekamoji ūminė limfoblastinė leukemija. Jei Jūs reaguosite į šį gydymą, gydytojas gali nuspręsti skirti dar 3 papildomus gydymo ciklus.

Jei sergate ūmine limfoblastine leukemija ir gaunate BLINCYTO kaip dalį konsoliduojamojo gydymo, gydytojas nustatys, kiek ciklų BLINCYTO reikia skirti.

Jums skirtas gydymo ciklų skaičius ir dozė priklausys nuo to, kaip Jūs toleruosite gydymą BLINCYTO ir kaip į jį reaguosite. Gydytojas aptars su Jumis, kiek truks Jūsų gydymas. Gydymas gali būti sustabdytas atsižvelgiant į tai, kaip Jūs toleruojate BLINCYTO.

Kiek laiko turėsite būti ligoninėje

Jei sergate recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia ūmine limfoblastine leukemija, rekomenduojama, kad Jūs per pirmąsias 9 gydymo dienas ir pirmąsias 2 antrojo ciklo dienas būtumėte ligoninėje arba klinikoje, kur Jus prižiūrėtų gydytojas arba slaugytojas, turintys gydymo vaistais nuo vėžio patirties.

Jei Jums pasireiškia minimali liekamoji ūminė limfoblastinė leukemija, rekomenduojama, kad pirmąsias 3 gydymo ciklo dienas ir pirmąsias 2 paskesnių ciklų dienas būtumėte ligoninėje arba klinikoje, kur Jus prižiūrėtų gydytojas arba slaugytojas, turintys gydymo vaistais nuo vėžio patirties.

Jei sergate ūmine limfoblastine leukemija ir gaunate BLINCYTO kaip dalį konsoliduojamojo gydymo, rekomenduojama, kad Jūs per pirmąsias 3 pirmojo gydymo ciklo dienas ir pirmąsias 2 antrojo ciklo dienas būtumėte ligoninėje arba klinikoje, kur Jus prižiūrėtų gydytojas arba slaugytojas, turintys gydymo vaistais nuo vėžio patirties.

Jeigu turite arba turėjote neurologinių problemų, rekomenduojama ligoninėje ar klinikoje būti pirmąsias 14 gydymo dienų. Po pradinio gydymo ligoninėje Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar galite tęsti gydymą namuose. Gydymo laikotarpiu slaugytojas gali keisti infuzijos maišelius.

Kiek BLINCYTO bus skiriama

Jeigu sergate recidyvuojančia arba į gydymą nereaguojančia ūmine limfoblastine leukemija ir Jūsų kūno svoris yra 45 kg ar didesnis, rekomenduojama pradinė pirmojo ciklo 1 savaitę vartojama paros dozė yra 9 mikrogramai. Po to gydytojas gali nuspręsti 2, 3 ir 4 gydymo savaitę didinti Jūsų paros dozę iki 28 mikrogramų. Jeigu gydytojas nuspręs, kad Jums reikia daugiau gydymo BLINCYTO ciklų, per visus tolesnius gydymo ciklus Jūsų pompa bus nustatyta suleisti 28 mikrogramų paros dozę.

Jeigu Jūsų kūno svoris yra mažesnis nei 45 kg, rekomenduojama pradinė pirmojo ciklo dozė bus nustatyta pagal Jūsų svorį ir ūgį. Per pirmąją gydymo BLINCYTO savaitę Jūsų pompa bus nustatyta suleisti 5 mikrogramų/m² paros dozę. Atsižvelgiant į tai, koks bus Jūsų atsakas į gydymą BLINCYTO, dozė bus padidinta, kad 2, 3 ir 4 savaitę Jums būtų suleista 15 mikrogramų/m² per parą. Jeigu gydytojas nuspręs, kad Jums reikia daugiau gydymo BLINCYTO ciklų, per visus tolesnius gydymo ciklus Jūsų pompa bus nustatyta suleisti 15 mikrogramų/m² paros dozę. Galite nepastebėti skirtumo tarp dozės, leidžiamos pirmąją pirmojo ciklo savaitę, ir padidintos dozės, kuri Jums bus leidžiama per likusią pirmojo ciklo dalį ir vėlesniais ciklais.

Jei Jums pasireiškia minimali liekamoji ūminė limfoblastinė leukemija ir kūno svoris yra 45 kilogramai arba didesnis, BLINCYTO dozė per visus gydymo ciklus bus 28 mikrogramai per parą. Jei Jūsų kūno svoris mažesnis nei 45 kilogramai, pompa bus nustatyta suleisti 15 mikrogramų/m² paros dozę pagal Jūsų svorį ir ūgį per visus gydymo ciklus.

Jei sergate ūmine limfoblastine leukemija ir gaunate BLINCYTO kaip dalį konsoliduojamojo gydymo, o Jūsų kūno svoris yra 45 kilogramai arba didesnis, BLINCYTO dozė per visus gydymo ciklus bus 28 mikrogramai per parą. Jei Jūsų kūno svoris mažesnis nei 45 kilogramai, pompa bus nustatyta suleisti 15 mikrogramų/m² paros dozę pagal Jūsų svorį ir ūgį per visus gydymo ciklus.

Vaistai, vartojami prieš kiekvieną BLINCYTO ciklą

Prieš gydymą BLINCYTO Jums bus skirta vartoti kitų vaistų (premedikacija), siekiant sumažinti infuzinių reakcijų ir kitokio galimo šalutinio poveikio riziką. Vieni iš tokių vaistų gali būti kortikosteroidai (pvz., deksametazonas).

Prieš gydymą BLINCYTO ir jį vartojant Jums gali būti skiriama intratekalinės chemoterapijos injekcija (injekcija į erdmę, supančią nugaros smegenis ir galvos smegenis), kad būtų išvengta ūminės limfoblastinės leukemijos atkryčio centrinėje nervų sistemoje. Jei turite klausimų dėl gydymo, pasitarkite su gydytoju.

Infuzijos kateteris

Jei į Jūsų veną įvestas infuzijos kateteris, labai svarbu, kad sritis apie kateterį išliktų švari, nes kitu atveju gali pasireikšti infekcija. Gydytojas ar slaugytojas Jums parodys, kaip prižiūrėti sritį aplink kateterį.

Infuzinė pompa ir infuzijos į veną sistema

Nekoreguokite pompos nustatymų, net jei kyla problemų arba įsijungė pompos aliarmo signalas. Bet koks pompos nustatymų pakeitimas gali lemti per didelės ar per mažos dozės suvartojimą.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu:

- atsirado pompos problemų arba įsijungė pompos aliarmo signalas;
- jei infuzijos maišelis ištuštėjo prieš numatytą jo keitimą;
- infuzinė pompa netikėtai sustojo. Nebandykite vėl suaktyvinti pompos.

Gydytojas arba slaugytojas Jums patars, kaip atlikti kasdienius su infuzine pompa susijusius veiksmus. Jeigu iškiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Tam tikras šalutinis poveikis gali būti sunkus.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis ar jų derinys:

- šaltkrėtis, drebulys, karščiavimas, dažnas širdies plakimas, sumažėjęs kraujospūdis, raumenų mėšimas, nuovargio pojūtis, kosulys, kvėpavimo pasunkėjimas, sumišimas, pažeistos vietos ar srities aplink infuzijos vietą paraudimas, patinimas arba išskyrų atsiradimas (tai gali būti infekcijos požymiai);
- nervų sistemos reiškiniai: drebulys (tremoras), sumišimas, smegenų funkcijos sutrikimas (encefalopatija), bendravimo sutrikimas (afazija), traukuliai (priepuoliai);

- karščiavimas, patinimas, šaltkrėtis, sumažėjęs arba padidėjęs kraujospūdis ir skystis plaučiuose (tai gali būti vadinamojo citokinų išsiskyrimo sindromo požymiai). Toks sutrikimas gali būti sunkus;
- jeigu pasireiškia stiprus ir nuolatinis skrandžio skausmas, kartu su pykinimu ir vėmimu arba be jų, nes tai gali būti sunkios ir galimai mirtinos būklės, vadinamos pankreatitu (kasos uždegimu), simptomai.

Gydymas BLINCYTO gali sukelti tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą su karščiavimu arba be jo (febrilinę neutropeniją ar neutropeniją) arba padidinti kalio, šlapimo rūgšties ir fosfatų koncentraciją bei sumažinti kalcio koncentraciją kraujyje (gali pasireikšti vadinamasis naviko irimo sindromas). Gydytojas gydymo BLINCYTO metu reguliariai atliks kraujo tyrimus.

Toliau išvardytas kitoks galimas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo infekcija, įskaitant bakterijų ar virusų sukeltą ar kitokios rūšies infekciją;
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas su karščiavimu arba be jo ((febrilinė) neutropenija, leukopenija), sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, sumažėjęs trombocitų kiekis;
- karščiavimas, patinimas, šaltkrėtis, sumažėjęs arba padidėjęs kraujospūdis ir skystis plaučiuose (citokinų išsiskyrimo sindromas), toks poveikis gali būti sunkus;
- negalėjimas užmigti; galvos skausmas, drebulys (tremoras). Tai gali būti neurologinių problemų, susijusių su būkle, vadinama su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), simptomai;
- greitas širdies plakimas (tachikardija);
- mažas kraujospūdis;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- kosulys;
- pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas;
- išbėrimas;
- nugaros skausmas, galūnių skausmas;
- karščiavimas, veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis sukelti rijimo ar kvėpavimo pasunkėjimą (edema), šaltkrėtis;
- mažas imuninei sistemai kovoti su infekcija padedančių antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kiekis (imunoglobulinų kiekio sumažėjimas);
- kepenų fermentų (ALAT, ASAT, GGT) aktyvumo padidėjimas;
- su infuzija susijusios reakcijos (gali pasireikšti švokštimas, veido ir kaklo paraudimas, veido patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, mažas kraujospūdis, didelis kraujospūdis).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunki infekcija, galinti sukelti organų nepakankamumą, šoką ar mirtį (sepsis);
- plaučių infekcija (pneumonija);
- grybelinė infekcija;
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukocitozė), sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (limfopenija);
- alerginė reakcija;
- po vėžio gydymo atsirandančios komplikacijos, sukeliančios kalio, šlapimo rūgšties ir fosfatų kiekio kraujyje padidėjimą bei kalcio kiekio kraujyje sumažėjimą (naviko irimo sindromas);
- sumišimas, dezorientacija, smegenų funkcijos sutrikimas (encefalopatija), pavyzdžiui, bendravimo sutrikimas (afazija), odos dilgčiojimas (parestezija), traukuliai, pasunkėjęs mąstymas ar minčių formulavimas, atminties pablogėjimas, pasunkėjusi judėjimo kontrolė (ataksija), mieguistumas (somnolencija), sustingimas, galvos svaigimas. Tai gali būti neurologinių problemų, susijusių su būkle, vadinama su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), simptomai;

- nervų sistemos sutrikimai, pažeidžiantys galvą ir kaklą, tokie kaip regėjimo sutrikimai, užkritęs akies vokas ir (arba) vienos veido pusės raumenų suglebimas, sutrikusi klausa arba apsunkintas rijimas (galvinių nervų sutrikimai);
- švokščiantis ir pasunkėjęs kvėpavimas (dispėja), dusulys (kvėpavimo nepakankamumas);
- veido ir kaklo paraudimas;
- atsikosėjimas su skrepliais;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- kaulų skausmas;
- krūtinės skausmas arba kitoks skausmas;
- kai kurių fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kūno svoris.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių, susijusių su uždegimu, aktyvumas (hemofagocitinė histiocitozė);
- patinę limfiniai mazgai (limfadenopatija);
- karščiavimas, patinimas, šaltkrėtis, sumažėjęs arba padidėjęs kraujospūdis ir skystis plaučiuose, toks poveikis gali būti sunkus ir mirtinas (citokinų kaskada);
- būklė, kuri sukelia skysčių pratekėjimą pro smulkias kraujagysles į audinius (kapiliarų pralaidumo sindromas);
- sunkumas kalbėti ir (arba) rašyti. Tai gali būti neurologinių problemų, susijusių su būkle, vadinama su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), simptomai.

Papildomai, dažniau paaugliams ir vaikams pasireiškiantis šalutinis poveikis yra toks:

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija), sumažėjęs trombocitų kiekis (trombocitopenija), sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija);
- karščiavimas;
- su infuzija susijusios reakcijos (gali būti veido tinimas, sumažėjęs kraujospūdis, padidėjęs kraujospūdis) (su infuzija susijusi reakcija);
- padidėjęs kūno svoris;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BLINCYTO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai:

- Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas (BLINCYTO tirpalas):

- Laikant šaldytuve, paruoštas tirpalas turi būti suvartotas per 24 valandas. Flakonus galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 27 °C) ne ilgiau kaip 4 valandas.

Praskiestas tirpalas (paruoštas infuzijos maišelyje):

Jeigu Jūsų infuzijos maišelis keičiamas namuose:

- Infuzijos maišelis, kuriame yra BLINCYTO, bus atgabentas specialioje pakuotėje, kurioje yra šaldomųjų paketų.
 - Pakuotės atidaryti negalima.
 - Pakuotę laikyti kambario temperatūroje (iki 27 °C).
 - Pakuotės negalima šaldyti arba užšaldyti.
- Pakuotę atidarys slaugytojas, infuzijos maišelis iki infuzijos bus laikomas šaldytuve.
- Šaldytuve laikomus paruoštus infuzijos maišelius būtina suvartoti per 10 dienų.
- Kambario temperatūros (iki 27 °C) tirpalas turėtų būti suleidžiamas per 96 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

BLINCYTO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra blinatumomabas. Kiekviename miltelių flakone yra 38,5 mikrogramo blinatumomabo. Ištirpinus injekciniam vandenyje, galutinė blinatumomabo koncentracija yra 12,5 mikrogramo/ml.
- Pagalbinės miltelių medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas (E330), trehalozė dihidratas, lizino hidrochloridas, polisorbato 80 (E433) ir natrio hidroksidas.
- Tirpalo (stabilizatoriaus) sudėtyje yra citrinų rūgštis monohidratas (E330), lizino hidrochloridas, polisorbato 80 (E433), natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

BLINCYTO išvaizda ir kiekis pakuotėje

BLINCYTO yra milteliai koncentratui ir tirpalas infuziniam tirpalui.

Kiekvienoje BLINCYTO pakuotėje yra:

- 1 stiklinis flakonas, kuriame yra baltų arba balkšvų miltelių.
- 1 stiklinis flakonas, kuriame yra bespalvio arba šviesiai gelsvo, skaidraus tirpalo.

Registruotojas ir gamintojas

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

Registruotojas

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

Gamintojas

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 422 0606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

BLINCYTO infuzinis tirpalas yra vartojamas taikant nuolatinę infuziją į veną stabiliu greičiu (naudojant infuzinę pompą) laikotarpiu iki 96 valandų.

Recidyvuojanti ar į gydymą nereaguojanti B ląstelių prekursorių ŪLL

Rekomenduojama paros dozė nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, kurių svoris yra 45 kg arba didesnis, skiriama fiksuota dozė, o pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 45 kg, dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno paviršiaus plotą (KPP). Rekomenduojamos paros dozės recidyvuojančia ar į gydymą nereaguojančia B ląstelių prekursorių ŪLL sergantiems pacientams nurodytos toliau pateiktoje lentelėje.

Kūno svoris	1 ciklas			Vėlesni ciklai	
	1–7 dienos	8–28 dienos	29–42 dienos	1–28 dienos	29–42 dienos
45 kg arba didesnis (fiksuota dozė)	9 µg per parą taikant nuolatinę infuziją	28 µg per parą taikant nuolatinę infuziją	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama	28 µg per parą taikant nuolatinę infuziją	14 dienų pertrauka, kai vaistinio preparato nevartojama
Mažiau nei 45 kg (pagal KPP apskaičiuota dozė)	5 µg/m ² per parą taikant nuolatinę infuziją (neviršyti 9 µg per parą)	15 µg/m ² per parą taikant nuolatinę infuziją (neviršyti 28 µg per parą)		15 µg/m ² per parą taikant nuolatinę infuziją (neviršyti 28 µg per parą)	

Vaikams, sergantiems didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL, galima skirti 1 BLINCYTO gydymo ciklą po indukcinio gydymo ir 2 konsoliduojamosios chemoterapijos kursų. Rekomenduojama paros dozė po indukcinės chemoterapijos pagal kūno svorį vaikams, sergantiems didelės rizikos pirmojo atkryčio B ląstelių prekursorių ŪLL, pateikta toliau esančioje lentelėje.

Vienas konsolidacijos ciklas	Kūno svoris 45 kg arba daugiau (fiksuota dozė)	Kūno svoris mažesnis nei 45 kg (pagal KPP apskaičiuota dozė)
1–28 dienos	28 µg/parą	15 µg/m ² per parą (neviršyti 28 µg per parą)

B ląstelių prekursorių ŪLL, esant MLL

Rekomenduojama paros dozė nustatoma pagal kūno svorį. Rekomenduojama BLINCYTO dozė pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau, per kiekvieną 4 savaitių gydymo ciklą yra 28 µg per parą. Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg, dozė apskaičiuojama pagal KPP. Rekomenduojama BLINCYTO dozė per kiekvieną 4 savaitių gydymo ciklą yra 15 µg/m² per parą.

B ląstelių prekursorių ŪLL suaugusiesiems konsoliduojamojo gydymo fazės metu

Rekomenduojama paros dozė nustatoma pagal kūno svorį. Rekomenduojama BLINCYTO dozė pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau, per kiekvieną 4 savaitių gydymo ciklą yra 28 µg per parą. Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg, dozė apskaičiuojama pagal KPP. Rekomenduojama BLINCYTO dozė per kiekvieną 4 savaitių gydymo ciklą yra 15 µg/m² per parą.

Pradinis tūris (270 ml) yra didesnis nei pacientui skiriamas tūris (240 ml) dėl intraveninės sistemos užpildymo, kad pacientas gautų visą BLINCYTO dozę.

Suleiskite paruoštą BLINCYTO galutinį infuzinį tirpalą pagal instrukcijas, nurodytas vaistinėje paruošto maišelio etiketėje, laikydamiesi vieno iš toliau nurodyto pastovaus infuzijos greičio:

- 10 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 24 valandos
- 5 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 48 valandos
- 3,3 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 72 valandos
- 2,5 ml/val. infuzijos greitis, jei infuzijos trukmė yra 96 valandos

Infuzijos trukmę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į infuzijos maišelio keitimo dažnį ir paciento svorį. Tikslinė suvartojama terapinė BLINCYTO dozė išlieka ta pati.

Aseptinis ruošimas

Ruošiant infuziją reikia laikytis aseptikos reikalavimų. BLINCYTO ruošimas turi būti:

- atliekamas aseptinėmis sąlygomis apmokyto personalo, vadovaujantis geros praktikos taisyklėmis (ypač susijusiomis su aseptiniu parenterinių preparatų paruošimu);
- atliekamas laminarinės srovės kameroje ar biologiniu požiūriu apsaugotose patalpose, naudojant standartines saugaus darbo su į veną vartojamais preparatais procedūras.

Labai svarbu laikytis šiame skyriuje pateikiamų ruošimo ir vartojimo instrukcijų, kad būtų sumažinta vaistinio preparato vartojimo klaidų (įskaitant per mažos ir per didelės dozės suvartojimą) rizika.

Kitos instrukcijos

- BLINCYTO yra suderinamas su poliolefino, PVC ne-dietilheksitalato (ne-DEHF) ar etilo vinilo acetato (EVA) infuzijos maišeliais / pompos kasetėmis.
- Baigus infuziją, nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Toliau išvardytos priemonės yra būtinos, tačiau jų pakuotėje **nėra**:

- Sterilūs vienkartinio naudojimo švirkštai
- 21–23 dydžio adata (-os) (rekomenduojama)
- Injekcinis vanduo

- Infuzijos maišelis, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo;
 - Siekiant sumažinti aseptinių tirpalo perkėlimų skaičių, naudokite 250 ml užpildytą infuzijos maišelį. **BLINCYTO dozė apskaičiuojama atsižvelgiant į įprastinį perteklinį 265 – 275 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį.**
 - Naudokite tik poliolefino, PVC ne-dietilheksaftalato (ne-DEHF) ar etilo vinilo acetato (EVA) infuzijos maišelius / pompas kasetes.
- Poliolefino, PVC ne DEHF ar EVA intraveninė sistema su steriliu, nepirogeniniu, mažai baltymus jungiančiu 0,2 mikrometro vidiniu filtru;
 - Užtikrinkite, kad sistema yra suderinama su infuzine pompa.

Paruoškite BLINCYTO su injekciniu vandeniu. BLINCYTO flakonams ruošti negalima naudoti tirpalo (stabilizatoriaus).

Intraveniniam vamzdeliui užpildyti naudokite tik tirpalą iš maišelio, kuriame yra GALUTINIS paruoštas BLINCYTO infuzinis tirpalas. Infuzijos sistemos negalima užpildyti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

BLINCYTO ruošimas

1. Apskaičiuokite BLINCYTO flakonų skaičių, reikalingą dozei, ir infuzijos trukmę.
2. Naudodami švirkštą, kiekvieno BLINCYTO miltelių koncentratui flakono turinį ištirpinkite 3 ml injekcinio vandens. Vandenį nukreipkite palei BLINCYTO flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių.
 - **BLINCYTO miltelių koncentratui negalima tirpinti tirpalu (stabilizatoriumi).**
 - Ant miltelių koncentratui užpylus injekcinio vandens, bendras tirpalo tūris būna 3,08 ml, galutinė BLINCYTO koncentracija būna 12,5 µg/ml.
3. Švelniai (kad nesusidarytų per daug putų) pasukiokite turinį.
 - **Nekratyti.**
4. Paruoštą tirpalą apžiūrėkite (tirpalo ruošimo metu ir prieš paruošdami infuzijos maišelį), ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Gautas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas.
 - **Jei tirpalas yra drumstas arba yra nuosėdų, jo vartoti negalima.**

BLINCYTO infuzinio maišelio paruošimas

Prieš naudodami kiekvieną BLINCYTO infuzinį maišelį, patikrinkite paskirtą dozę ir infuzijos trukmę. Kad klaidų būtų kuo mažiau, **BLINCYTO infuziniam maišeliui paruošti naudokite 1 ir 2 lentelėse nurodytus konkrečius kiekius.**

- 1 lentelė skirta pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau
 - 2 lentelė skirta pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg
1. Naudokite infuzijos maišelį, užpildytą 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, kurio bendras tūris paprastai būna 265 – 275 ml.
 2. Siekiant iš vidaus padengti infuzijos maišelį, į jį švirkštu aseptinėmis sąlygomis perkelkite 5,5 ml tirpalo (stabilizatoriaus). Švelniai (kad nesusidarytų putų) sumaišykite maišelio turinį. Likusį tirpalą (stabilizatorių) išmeskite.
 3. Naudodami švirkštą, aseptinėmis sąlygomis perkelkite reikalingą paruošto BLINCYTO tirpalo tūrį į infuzijos maišelį, kuriame yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas ir tirpalas (stabilizatorius). Švelniai (kad nesusidarytų putų) sumaišykite maišelio turinį.
 - Pacientams, sveriantiems 45 kg arba daugiau, konkretų paruošto BLINCYTO tūrį žr. 1 lentelėje.
 - Pacientams, sveriantiems mažiau nei 45 kg, konkretų paruošto BLINCYTO tūrį (dozė priklauso nuo KPP) žr. 2 lentelėje.
 - Flakoną su nepanaudotu BLINCYTO paruošto tirpalo likučiu išmeskite.
 4. Iš infuzijos maišelio pašalinkite orą. Tai ypač svarbu, jeigu naudojama ambulatorinė infuzinė pompa.

5. Aseptinėmis sąlygomis prie infuzijos maišelio prijunkite intraveninę sistemą su steriliu 0,2 mikrono vidiniu filtru. Užtikrinkite, kad intraveninė sistema yra suderinama su infuzine pompa.
6. **Intraveninės infuzijos sistemą užpildykite tik tirpalu iš maišelio, kuriame yra GALUTINIS paruoštas BLINCYTO infuzinis tirpalas.**
7. Jei nevartojama iš karto, laikyti šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.

1 lentelė. Pacientams, kurių svoris yra 45 kg arba didesnis: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, tirpalo (stabilizatoriaus) ir paruošto BLINCYTO kiekis, perkeliamas į infuzijos maišelį

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)			250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)			5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	Paruoštas BLINCYTO	
			Tūris	Flakonai
24 val.	9 µg/parą	10 ml/val.	0,83 ml	1
	28 µg/parą	10 ml/val.	2,6 ml	1
48 val.	9 µg/parą	5 ml/val.	1,7 ml	1
	28 µg/parą	5 ml/val.	5,2 ml	2
72 val.	9 µg/parą	3,3 ml/val.	2,5 ml	1
	28 µg/parą	3,3 ml/val.	8 ml	3
96 val.	9 µg/parą	2,5 ml/val.	3,3 ml	2
	28 µg/parą	2,5 ml/val.	10,7 ml	4

2 lentelė. Pacientams, kurių svoris yra mažesnis nei 45 kg: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, tirpalo (stabilizatoriaus) ir paruošto BLINCYTO kiekis, perkeliamas į infuzijos maišelį

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m ²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
24 val.	5 µg/m ² per parą	10 ml/val.	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 val.	15 µg/m ² per parą	10 ml/val.	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

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m ²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
48 val.	5 µg/m ² per parą	5 ml/val.	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 val.	15 µg/m ² per parą	5 ml/val.	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

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
72 val.	5 µg/m² per parą	3,3 ml/val.	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 val.	15 µg/m² per parą	3,3 ml/val.	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

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (pradinis tūris)				250 ml (dažniausias perteklinis tūris nuo 265 iki 275 ml)	
Tirpalas (stabilizatorius) (fiksuotas tūris 24, 48, 72 ir 96 valandų infuzijos trukmei)				5,5 ml	
Infuzijos trukmė	Dozė	Infuzijos greitis	KPP (m²)*	Paruoštas BLINCYTO	
				Tūris	Flakonai
96 val.	5 µg/m² per parą	2,5 ml/val.	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 val.	15 µg/m² per parą	2,5 ml/val.	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

KPP – kūno paviršiaus plotas

*BLINCYTO vartojimo saugumas, kai KPP mažesnis nei 0,4 m², neištirtas.

Vartojimo instrukcijas žr. preparato charakteristikų santraukoje, 4.2 skyriuje.

Vartojimo metodas

Svarbi pastaba. Neplaukite BLINCYTO infuzinės sistemos, ypač keisdami infuzijos maišelius. Jei keičiant maišelius ar infuzijos pabaigoje bus atliekamas plovimas, gali padidėti dozė ir kilti komplikacijų. Kai vaistai leidžiami per kelių spindžių venos kateterį, BLINCYTO būtina suleisti per tam skirtą spindį.

BLINCYTO infuzinis tirpalas yra vartojamas taikant nuolatinę infuziją į veną pastoviu greičiu (naudojant infuzinę pompą) laikotarpiu iki 96 valandų.

BLINCYTO infuzinį tirpalą būtina vartoti naudojant į veną iškištą vamzdelį, kuriame yra įmontuotas sterilus, nepirogeninis, mažai baltymus jungiantis 0,2 mikrometro vidinis filtras.

Dėl su sterilumu susijusių priemonių sveikatos priežiūros specialistas infuzijos maišelį turi keisti ne rečiau kaip kas 96 valandas.

Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai:

5 metai (2 °C – 8 °C)

Paruoštas tirpalas:

Nustatyta, kad cheminiu ir fizikiniu požiūriu paruoštas tirpalas išlieka stabilus 2 °C – 8 °C temperatūroje 24 valandas arba žemesnėje kaip 27 °C temperatūroje 4 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą infuzijos maišelyje reikia praskiesti nedelsiant, nebent tirpinta taip, kad mikrobinis užteršimas neįmanomas. Jei neskiedžiama iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Praskiestas tirpalas (paruoštas infuzijos maišelyje)

Nustatyta, kad cheminiu ir fizikiniu požiūriu paruoštas tirpalas išlieka stabilus 2 °C – 8 °C temperatūroje 10 dienų arba žemesnėje kaip 27 °C temperatūroje 96 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jei tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai paruoštas tirpalas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent skiesta kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.