

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BLINCYTO 38,5 mikrogrami pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 38,5 mikrogramus blinatumomaba (*blinatumomabum*).

Sagatavojot ūdenī injekcijām, veidojas blinatumomaba beigu koncentrācija – 12,5 mikrogrami/ml.

Blinatumomabu iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

BLINCYTO pulveris (pulveris koncentrātam): balts vai gandrīz balts pulveris.

Šķīdums (stabilizators): bezkrāsains vai iedzeltens, dzidrs šķīdums ar pH 7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

BLINCYTO ir paredzēts kā monoterapija pieaugušo ar CD19 pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru akūtu limfoleikozi (ALL) ārstēšanai. Pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora ALL, kuriem nebija izdevusies ārstēšana ar vismaz 2 tirozīnkināzes inhibitoriem (TKI) un kuriem nav citu ārstēšanas variantu.

BLINCYTO ir paredzēts kā monoterapija pieaugušo ar Filadelfijas hromosomas negatīvu, CD19 pozitīvu B šūnu prekursora ALL pēc pirmās vai otrās pilnīgās remisijas un minimālās atlikušās slimības (MAS), kas vienāda ar 0,1% vai lielāka par to.

BLINCYTO ir paredzēts kā monoterapija 1 gadu vecu vai vecāku pediātrisku pacientu ar Filadelfijas hromosomas negatīvu, CD19 pozitīvu B šūnu prekursora refraktāru vai recidivējošu ALL ārstēšanai pēc vismaz divu iepriekšējo terapiju saņemšanas vai recidīva gadījumā pēc iepriekšējas alogēnas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas veikšanas.

BLINCYTO ir paredzēts kā monoterapija 1 gadu vecu vai vecāku pediātrisku pacientu ar Filadelfijas hromosomas negatīvu, CD19 pozitīvu B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku ārstēšanai kā daļa no konsolidācijas terapijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk tādu ārstu vadībā un uzraudzībā, kuriem ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu slimību ārstēšanā. Pacientiem, kuru ārstēšanā izmanto BLINCYTO, ir jānodrošina izglītojošs buklets pacientiem un aprūpētājiem un pacienta kartīte.

Lai ārstētu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL, uzsākot ārstēšanu, ieteicama pacienta hospitalizācija vismaz pirmā ārstēšanas cikla pirmo 9 dienu laikā un otrā ārstēšanas cikla pirmo 2 dienu laikā.

Lai ārstētu Filadelfijas hromosomas negatīvu un MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL, ieteicama pacienta hospitalizācija vismaz pirmā ārstēšanas cikla pirmo 3 dienu laikā un turpmāko ārstēšanas ciklu pirmo 2 dienu laikā.

Pediatriem pacientiem ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku ieteicama hospitalizācija vismaz ārstēšanas cikla pirmo 3 dienu laikā.

Pacientiem ar pašlaik esošu vai anamnēzē bijušu klīniski nozīmīgu centrālās nervu sistēmas (CNS) patoloģiju (skatīt 4.4. apakšpunktu) ieteicama hospitalizācija vismaz pirmā cikla pirmās 14 dienas. Otrajā ciklā hospitalizācija ieteicama vismaz 2 dienas, un klīniskajam novērtējumam jāpamatojas uz BLINCYTO panesamību pirmajā ciklā. Jāievēro piesardzība, jo novēroti vēlīnu neiroloģisku notikumu gadījumi.

Uzsākot un atsākot (piemēram, ja ārstēšana ir pārtraukta uz 4 vai vairāk stundām) visus turpmākos ciklus, ir ieteicama veselības aprūpes speciālista uzraudzība vai hospitalizācija.

Devas

B šūnu prekursora recidivējoša vai refraktāra ALL

Pacienti ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL var saņemt 2 ārstēšanas ciklus. Viens ārstēšanas cikls ir nepārtraukta infūzija 28 dienas (4 nedēļas). Katram ārstēšanas ciklam seko 14 dienu (2 nedēļu) pārtraukums bez ārstēšanas.

Pacienti, kuriem panākta pilnīga remisija (PR/PRh*) pēc 2 ārstēšanas cikliem, var saņemt līdz 3 papildu BLINCYTO konsolidācijas ārstēšanas ciklus, pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu.

Ieteicamā dienas deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Pacienti, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, saņem nemainīgu devu, bet pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg, deva tiek aprēķināta, izmantojot ķermeņa virsmas laukumu (KVL).

1. tabula. Ieteicamā BLINCYTO deva recidivējoša vai refraktāra B šūnu prekursora ALL gadījumā

Ķermeņa masa	1. cikls			Turpmākie cikli	
	1.–7. diena	8.–28. diena	29.–42. diena	1.–28. diena	29.–42. diena
45 kg vai vairāk (<i>nemainīga deva</i>)	9 µg/dienā nepārtrauktas infūzijas veidā	28 µg/dienā nepārtrauktas infūzijas veidā	14 dienu ārstēšanas pārtraukums	28 µg/dienā nepārtrauktas infūzijas veidā	14 dienu ārstēšanas pārtraukums
Mazāk nekā 45 kg (<i>pēc KVL noteikta deva</i>)	5 µg/m ² /dienā nepārtrauktas infūzijas veidā (<i>nepārsniegt 9 µg/dienā</i>)	15 µg/m ² /dienā nepārtrauktas infūzijas veidā (<i>nepārsniegt 28 µg/dienā</i>)		15 µg/m ² /dienā nepārtrauktas infūzijas veidā (<i>nepārsniegt 28 µg/dienā</i>)	

B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošs ALL ar augstu recidīva risku

Pediatrie pacienti ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku var saņemt 1 ārstēšanas ciklu ar BLINCYTO pēc indukcijas un 2 bloku konsolidācijas ķīmijterapijas. Viens ārstēšanas cikls ir nepārtraukta infūzija 28 dienas (4 nedēļas). 2. tabulā norādītas ieteicamās dienas devas atkarībā no ķermeņa masas pediatrie pacienti.

2. tabula. BLINCYTO ieteicamā deva pediatrie pacienti ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku pēc indukcijas ķīmijterapijas

Viens konsolidācijas cikls	Ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 45 kg (<i>nemainīga deva</i>)	Ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg (<i>deva atkarībā no KVL</i>)
1.–28. diena	28 µg/dienā	15 µg/m ² /dienā (<i>nepārsniegt 28 µg/dienā</i>)

Ieteikumi par premedikāciju un papildu zālēm

Pieaugušajiem pacienti 1 stundu pirms katra BLINCYTO terapijas cikla uzsākšanas intravenozi jāievada 20 mg deksametazona.

Pediatrie pacienti 6–12 stundas pirms BLINCYTO lietošanas sākuma (1. cikls, 1. diena) iekšķīgi vai intravenozi jāievada 10 mg/m² (nepārsniedzot 20 mg) deksametazona. Pēc tam 5 mg/m² deksametazona iekšķīgi vai intravenozi jāievada 30 minūšu laikā pirms BLINCYTO lietošanas sākuma (1. cikls, 1. diena).

Lai mazinātu drudzi, katra ārstēšanas cikla pirmajās 48 stundās ieteicams lietot pret drudža līdzekļus (piemēram, paracetamolu).

Lai novērstu centrālās nervu sistēmas ALL recidīvu, pirms BLINCYTO terapijas un tās laikā ieteicama profilakse ar intratekālu ķīmijterapiju.

Pirmsfāzes ārstēšana pacienti ar lielu audzēja slodzi

Pacienti ar ≥ 50% leukēmisko blastu kaulu smadzenēs vai leukēmisko blastu skaitu > 15 000/mikrolitrā perifēro asins, jāārstē ar deksametazonu (nepārsniegt 24 mg/dienā).

MAS pozitīva B šūnu prekursora ALL

Izskatot iespēju izmantot BLINCYTO, lai ārstētu Filadelfijas hromosomas negatīvu un MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL, būtu jāapstiprina kvantificējama MAS, veicot kontrolētu pārbaudi ar minimālo jutīgumu 10^{-4} (skat. 5.1. apakšpunktu). MAS klīniskā testēšana neatkarīgi no izvēlētās metodes būtu jāveic kvalificētai laboratorijai, kas prot izmantot šo metodi un ievēro atzītas tehniskās vadlīnijas.

Pacienti var piemērot 1 indukcijas ārstēšanas ciklu, pēc kura viņi saņem līdz 3 papildu konsolidācijas ārstēšanas ciklus ar BLINCYTO. Viens ārstēšanas cikls ar BLINCYTO indukciju vai konsolidāciju ir nepārtraukta intravenoza infūzija 28 dienas (4 nedēļas), kam seko 14 dienu (2 nedēļu) pārtraukums bez ārstēšanas (kopā 42 dienas). Lielākā daļa pacientu, kuriem ir atbildes reakcija uz blinatumomabu, sasniedz atbildes reakciju pēc 1 cikla (skat. 5.1. apakšpunktu). Tādēļ ārstējošajam ārstam būtu jāizvērtē iespējamie ieguvumi un riski, kas ir saistīti ar nepārtrauktu terapiju pacientiem, kuriem pēc 1 ārstēšanas cikla nav vērojami hematoloģiski un/vai klīniski uzlabojumi.

Ieteicamā deva (pacienti ar ķermeņa masu vismaz 45 kg):

Ārstēšanas cikls(-i)	
Indukcijas cikls 1	
1.–28. diena	29.–42. diena
28 µg/dienā	14 dienu ārstēšanas pārtraukums
Konsolidācijas cikli 2-4	
1.–28. diena	29.–42. diena
28 µg/dienā	14 dienu ārstēšanas pārtraukums

Ieteikumi par premedikāciju un papildu zālēm

1 stundu pirms katra BLINCYTO terapijas cikla uzsākšanas intravenozi jāievada 100 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu (piemēram, 16 mg deksametazona).

Lai mazinātu drudzi, katra ārstēšanas cikla pirmajās 48 stundās ieteicams lietot pretdrudža līdzekļus (piemēram, paracetamolu).

Lai novērstu centrālās nervu sistēmas ALL recidīvu, pirms BLINCYTO terapijas un tās laikā ieteicama profilakse ar intratekālu ķīmijterapiju.

Devas pielāgošana

Attiecībā uz pacientiem ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL un pacientiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL, kuri saņem BLINCYTO, jāapsver īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO pārtraukšana šādu smagu (3. pakāpes) vai dzīvībai bīstamu (4. pakāpes) toksicitāšu gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu): citokīnu atbrīvošanās sindroms, audzēja sabrukšanas sindroms, neiroloģiskā toksicitāte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis un jebkuras citas klīniski nozīmīgas toksicitātes.

Ja ārstēšanas pārtraukums pēc nevēlamas blakusparādības rašanās nav garāks par 7 dienām, turpina to pašu ciklu līdz kopējam 28 infūziju dienu skaitam, šajā ciklā ieskaitot dienas pirms un pēc pārtraukuma. Ja pārtraukums nevēlamas blakusparādības dēļ ir garāks par 7 dienām, uzsāk jaunu ciklu. Ja toksicitātes novēršanai ir nepieciešamas vairāk nekā 14 dienas, pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar BLINCYTO, izņemot, ja aprakstīts atšķirīgi tabulā zemāk.

Toksicitāte	Pakāpe*	Rīcība pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg vai vairāk	Rīcība pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg
Citokīnu atbrīvošanās sindroms, audzēja sabrukšanas sindroms	3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO līdz izzūd, tad atsākt BLINCYTO ar devu 9 µg/dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 28 µg/dienā.	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO līdz izzūd, tad atsākt BLINCYTO ar devu 5 µg/m ² /dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 15 µg/m ² /dienā.
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi.	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi.
Neiroloģiskā toksicitāte	Krampji	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi, ja rodas vairāk nekā viena krampju lēkme.	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi, ja rodas vairāk nekā viena krampju lēkme.
	3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO līdz vismaz 3 dienas ir tikai 1. pakāpe (viegla), tad atsākt BLINCYTO devā 9 µg/dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 28 µg/dienā. Atsākot ārstēšanu, veikt premedikāciju ar 24 mg deksametazona devu. Tad 4 dienu laikā deksametazona devu pakāpeniski samazināt. Ja rodas toksicitāte, lietojot 9 µg/dienā, vai ja toksicitāte ilgst vairāk nekā 7 dienas, pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi.	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO līdz vismaz 3 dienas ir tikai 1. pakāpe (viegla), tad atsākt BLINCYTO ar devu 5 µg/m ² /dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 15 µg/m ² /dienā. Ja rodas toksicitāte, lietojot 5 µg/m ² /dienā, vai ja toksicitāte ilgst vairāk nekā 7 dienas, pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi.
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi.	Pārtraukt ārstēšanu ar BLINCYTO pilnīgi.
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	3. pakāpe	Ja klīniski atbilstoši, pārtraukt BLINCYTO lietošanu līdz ir ne vairāk kā 1. pakāpe (viegla), tad atsākt BLINCYTO devā 9 µg/dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 28 µg/dienā.	Ja klīniski atbilstoši, pārtraukt BLINCYTO lietošanu līdz ir ne vairāk kā 1. pakāpe (viegla), tad atsākt BLINCYTO devā 5 µg/m ² /dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 15 µg/m ² /dienā.
	4. pakāpe	Apsvērt ārstēšanas ar BLINCYTO pārtraukšanu pilnīgi.	Apsvērt ārstēšanas ar BLINCYTO pārtraukšanu pilnīgi.
Citas klīniski nozīmīgas (ārstējošā ārsta apstiprinātas) blakusparādības	3. pakāpe	Pārtraukt BLINCYTO lietošanu līdz ir ne vairāk kā 1. pakāpe (viegla), tad atsākt BLINCYTO devā 9 µg/dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 28 µg/dienā.	Pārtraukt BLINCYTO lietošanu līdz ir ne vairāk kā 1. pakāpe (viegla), tad atsākt BLINCYTO devā 5 µg/m ² /dienā. Ja toksicitāte neatkārtojas, pēc 7 dienām palielināt devu līdz 15 µg/m ² /dienā.
	4. pakāpe	Apsvērt ārstēšanas ar BLINCYTO pārtraukšanu pilnīgi.	Apsvērt ārstēšanas ar BLINCYTO pārtraukšanu pilnīgi.

* Pamatojoties uz Nacionālā vēža institūta (NCI) Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (CTCAE) versiju 4.0., 3. pakāpe ir smaga un 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama, skatīt 5.1. apakšpunktu. Pieredze par BLINCYTO lietošanu pacientiem ≥ 75 gadu vecumā ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). BLINCYTO drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas analīzi, blīnatumomaba ietekme uz sākotnējo aknu funkciju nav gaidāma, un sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). BLINCYTO drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Pediatriskā populācija

BLINCYTO drošums un efektivitāte bērniem, kuri ir vismaz 1 gadu veci, līdz šim nav noteikta. Nav datu par bērniem, kuri ir jaunāki par 7 mēnešiem. Pašlaik pieejamie dati par bērniem ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

BLINCYTO paredzēts intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par rīkošanos un zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ievadiet BLINCYTO nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā ar pastāvīgu plūsmas ātrumu, izmantojot infūzijas sūkni, līdz 96 stundu laikā. Sūknim jābūt programmējamam, slēdzamam, bez elastomēriem un ar brīdinājuma skaņas signālu.

Sākuma tilpums (270 ml) ir lielāks par pacientam ievadīto tilpumu (240 ml), lai pacients saņemtu pilnu BLINCYTO devu, ņemot vērā intravenozās infūzijas sistēmas zudumus.

Infuzējiet sagatavoto gatavo BLINCYTO šķīdumu infūzijām atbilstoši norādījumiem uz sagatavotā maisa zāļu etiķetes vienā no šiem pastāvīgajiem infūzijas ātrumiem:

- infūzijas ātrums 10 ml/h 24 stundu laikā;
- infūzijas ātrums 5 ml/h 48 stundu laikā;
- infūzijas ātrums 3,3 ml/h 72 stundu laikā;
- infūzijas ātrums 2,5 ml/h 96 stundu laikā.

Sagatavotais gatavais BLINCYTO infūziju šķīdums jāievada, izmantojot intravenozo caurulīti, kas satur sterilu, apirogēnu, zemas proteīnu saistīšanas spējas 0,2 mikrometru sistēmas filtru.

Svarīga piezīme. Neskalojiet BLINCYTO infūzijas sistēmu, it īpaši, kad maināt infūzijas maisus. Veicot skalošanu pie maisu maiņas vai pēc infūzijas pabeigšanas, var tikt ievadīta papildu deva, kas var izraisīt komplikācijas. Ja ievadīšana tiek veikta, izmantojot vēnas katetru ar vairākiem lūmeniem, BLINCYTO jāievada infūzijas veidā caur atsevišķi atvēlētu lūmenu.

Infūzijas ilgums jāizvēlas ārstējošajam ārstam, ņemot vērā infūzijas maisu nomainīšanas biežumu un pacienta ķermeņa masu. Ievadāmā BLINCYTO terapeitiskā mērķa deva nemainās.

Infūzijas maisa maiņa

Sterilitātes apsvērumu dēļ veselības aprūpes speciālistam jāmaina infūzijas maiss vismaz ik pēc 96 stundām.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Neiroloģiski notikumi

Novēroti neiroloģiski notikumi, tai skaitā letāli. 3. pakāpes (CTCAE 4.0. versija) vai augstākas pakāpes (smagi vai dzīvībai bīstami) neiroloģiskie notikumi pēc blinatumomaba ievadīšanas uzsākšanas ietvēra encefalopātiju, krampjus, runas traucējumus, samaņas traucējumus, apjukumu un dezorientāciju un koordinācijas un līdzsvara traucējumus. Pacientiem, kuriem radās neiroloģisks notikums, mediānais laiks līdz pirmajam notikumam bija ārstēšanas pirmo 2 nedēļu laikā, un lielākā daļa notikumu izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas, un to dēļ reti bija jāpārtrauc ārstēšana ar BLINCYTO.

Gados vecāki pacienti var būt uzņēmīgāki pret nopietniem neiroloģiskiem notikumiem, tādiem kā kognitīvie traucējumi, encefalopātija un apjukums.

Pacientiem ar neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem anamnēzē (tādiem kā reibonis, hipoestēzija, hiporefleksija, trīce, dizestēzija, parestēzija un atmiņas traucējumi) bija lielāks neiroloģisko notikumu (tādu kā trīce, reibonis, apjukums, encefalopātija un ataksija) rādītājs. Šiem pacientiem mediānais laiks līdz pirmajam neiroloģiskajam notikumam bija pirmajā ārstēšanas ciklā.

Pieredze par lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē bijušas vai ir klīniski nozīmīgas CNS patoloģijas (piemēram, epilepsija, krampji, parēze, afāzija, insults, smagas smadzeņu traumas, demence, Parkinsona slimība, smadzenīšu slimība, organisks galvas smadzeņu sindroms un psihoze) ir ierobežota, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Šajā populācijā ir augstāka neiroloģisko notikumu riska iespēja. Rūpīgi jāizvērtē potenciālie ārstēšanas ieguvumi attiecībā pret neiroloģisko notikumu risku, un, šiem pacientiem ievadot BLINCYTO, jāievēro palielināta piesardzība.

Pieredze par blinatumomaba lietošanu pacientiem ar dokumentētu aktīvu ALL CNS vai cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) ir ierobežota. Tomēr klīniskajos pētījumos pacienti ir ārstēti ar blinatumomabu pēc CSŠ blastu izzušanas ar uz CNS vērstu terapiju (tādu kā intratekāla ķīmijterapija). Tādēļ, kad CSŠ ir attīrīts, ārstēšanu ar BLINCYTO drīkst uzsākt.

Pirms BLINCYTO terapijas sākšanas pacientiem ieteicama neiroloģiskā izmeklēšana un neiroloģisko notikumu pazīmju un simptomu kontrole (piemēram, rakstīšanas tests). Šo pazīmju un simptomu ārstēšanai līdz to izzušanai var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Krampju lēkmes gadījumā ieteicama sekundārā profilakse ar atbilstoši pretkrampju līdzekļiem (piemēram, levetiracetāmu).

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem blinatumomabu, novērotas nopietnas infekcijas, tai skaitā sepse, pneimonija, bakterēmija, oportūnistiskās infekcijas un infekcijas katetra ievadīšanas vietā, dažas no kurām bija dzīvībai bīstamas vai letālas. Pieaugušajiem pacientiem ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējumu 2 saskaņā ar Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas kritērijiem (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) bija lielāka smagu infekciju sastopamība, salīdzinot ar pacientiem ar ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu < 2. Pieredze par BLINCYTO lietošanu pacientiem ar aktīvu nekontrolētu infekciju ir ierobežota.

Pacienti, kuri saņem BLINCYTO, klīniski jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Infekciju ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citokīnu atbrīvošanās sindroms un infūzijas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem BLINCYTO, ziņots par dzīvībai bīstamu vai letālu (≥ 4 . pakāpe) citokīnu atbrīvošanās sindromu (CAS) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nopietnas nevēlamas blakusparādības, kas var būt CAS pazīmes un simptomi, ietvēra drudzi, astēniju, galvassāpes, hipotensiju, paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni un sliktu dūšu; retāk šo notikumu dēļ pārtrauca BLINCYTO lietošanu. Laika mediāna līdz CAS sākumam bija 2 dienas. Pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas šo notikumu pazīmes un simptomi.

Diseminēta intravazāla koagulācija (DIK) un kapilāru noplūdes sindroms (KNS, piemēram, hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija) bieži ir saistīti ar CAS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas kapilāru noplūdes sindroms, nekavējoties jāārstē.

CAS gadījumā retāk ir ziņots par hemofagocītisku histiocitozi/makrofāgu aktivācijas sindromu (MAS).

Infūzijas reakcijas var būt klīniski neatšķiramas no CAS izpausmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Infūzijas reakcijas parasti bija straujas, rodoties 48 stundu laikā no infūzijas uzsākšanas. Tomēr dažiem pacientiem ziņots par vēlīnām infūzijas reakcijām, vai tās radušās vēlākos ciklos. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas infūzijas reakcijas, īpaši uzsākot 1. un 2. ārstēšanas ciklu, un attiecīgi jāārstē. Ieteicams lietot pret drudža līdzekļus (piemēram, paracetamolu), lai mazinātu drudzi katra cikla pirmajās 48 stundās. Lai mazinātu CAS risku, ir svarīgi uzsākt BLINCYTO lietošanu (1. cikls, 1.-7. diena) ar 4.2. apakšpunktā ieteikto sākumdevu.

Šo notikumu ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacientiem, kuri saņem BLINCYTO, novērots audzēja sabrukšanas sindroms (ASS), kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls (≥ 4 . pakāpe).

ASS profilaksei un ārstēšanai BLINCYTO terapijas laikā jāveic piemēroti profilakses pasākumi, ieskaitot masīvu hidratēšanu un antihiperurikēmijas terapiju (tādu kā ar allopurinolu vai rasburikāzi), īpaši pacientiem ar augstāku leukocitozi vai lielu audzēja slodzi. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ASS pazīmes un simptomi, tai skaitā jākontrolē nieru darbība un šķidruma līdzsvars pirmajās 48 stundās pēc pirmās infūzijas. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija lielāka ASS sastopamība, salīdzinot ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem vai normālu nieru darbību. Šo notikumu ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija un febrila neitropēnija

Pacientiem, kuri saņem BLINCYTO, novēroja neitropēniju un febrilu neitropēniju, tai skaitā dzīvībai bīstamus gadījumus. BLINCYTO infūzijas laikā, īpaši pirmā cikla pirmo 9 dienu laikā regulāri jākontrolē laboratoriskie rādītāji (tai skaitā, bet ne tikai, leikocītu skaits un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits) un nepieciešamības gadījumā atbilstoši jāārstē.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Ārstēšana ar BLINCYTO bija saistīta ar pārejošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Lielāko daļu šo notikumu novēroja pirmajā nedēļā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un nebija nepieciešams īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar BLINCYTO sākšanas un ārstēšanas laikā, īpaši pirmo 2 ciklu pirmajās 48 stundās, jākontrolē alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartātaminotransferāzes (ASAT), gamma glutamiltransferāzes (GGT) un kopējā asins bilirubīna līmenis. Šo notikumu ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņēma BLINCYTO klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, ziņots par dzīvībai bīstamu vai letālu pankreatītu. Dažos gadījumos pankreatītu varētu būt veicinājusi lielu devu steroīdu terapija.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās pankreatīta pazīmes un simptomi. Pacienta novērtēšana var ietvert fizikālu izmeklēšanu, laboratorisku seruma amilāzes un seruma lipāzes novērtējumu un vēdera dobuma attēlveidošanu, tādu kā ultraskaņas un citus atbilstošus diagnostikas pasākumus. Pankreatīta ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga BLINCYTO lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Leikoencefalopātija, ieskaitot progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju

Pacientiem, kuri saņēma BLINCYTO, novēroja izmaiņas galvaskausa magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) attēlā, kas uzrādīja leikoencefalopātiju, īpaši pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar galvaskausa apstarošanu un antileikēmisku ķīmijterapiju (ieskaitot sistēmisku lielu devu metotreksātu vai intratekālu citarabīna ievadīšanu). Šo attēlu izmaiņu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) iespējamības dēļ pacienti jānovēro, vai nerodas tās pazīmes un simptomi. Aizdomīgu notikumu gadījumā jāapsver konsultācija ar neirologu, smadzeņu MRI un cerebrospinālā šķidrums (CSS) izmeklējums, skatīt 4.8. apakšpunktu.

CD19 negatīvs recidīvs

Pacientiem ar recidīvu, kas saņem BLINCYTO, ir ziņots par CD19 negatīvu B šūnu prekursora ALL. Veicot kaulu smadzeņu analīzes, īpaša uzmanība ir jāpievērš CD19 ekspresijas novērtēšanai.

ALL šūnu transdiferenciācija akūtā mieloleikozē (AML)

Ir saņemti reti ziņojumi par ALL šūnu transdiferenciāciju akūtā mieloleikozē (AML) pacientiem ar recidīvu, kas saņem BLINCYTO, tostarp pacientiem, kam sākotnējā diagnozē nav imūnfenotipisku un/vai citoģenētisku patoloģiju. Visi pacienti ar recidīvu ir jānovēro, vai nav AML pazīmju.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnu drošums terapijas ar BLINCYTO laikā vai pēc tās nav pētīts. Pacientu vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas ar

BLINCYTO sākšanas, ārstēšanas laikā un līdz brīdim, kad B limfocītu skaits pēc pēdējā ārstēšanas cikla atjaunojas līdz normai.

Iespējamās B šūnu skaita samazināšanās dēļ jaundzimušajiem pēc blinatumomaba iedarbības uz augli grūtniecības laikā jaundzimušie jānovēro, vai nerodas B šūnu skaita samazināšanās, un vakcinēšana ar dzīvu vīrusu vakcīnām jāatliek līdz zīdaiņa B šūnu skaits ir normalizējies (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas ar BLINCYTO laikā un vismaz 48 stundas pēc tās jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Zāļu lietošanas kļūdas

Saistībā ar BLINCYTO ārstēšanu ir novērotas zāļu lietošanas kļūdas. Lai samazinātu zāļu lietošanas kļūdas (tai skaitā nepietiekamu devu un pārdozēšanu), ir ļoti svarīgi stingri ievērot norādījumus par zāļu pagatavošanu (ieskaitot sagatavošanu un atšķaidīšanu) un lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā 24 stundu infūzijas laikā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. *In vitro* tests cilvēka hepatocītos liecina, ka blinatumomabs neietekmē CYP450 enzīma darbību.

Ārstēšanas ar BLINCYTO uzsākšana pirmajās ārstēšanas dienās izraisa pārejošu citokīnu atbrīvošanos, kas var nomākt CYP450 enzīmus. Pacienti, kuri saņem zāles, kas ir CYP450 un transportvielu substrāti ar šauru terapeitisko indeksu, šajā laikā ir jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (piemēram, lietojot varfarīnu), vai ir jākontrolē zāļu koncentrācijas (piemēram, ciklosporīna). Vienlaicīgi lietojamo zāļu deva nepieciešamības gadījumā jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās ar blinatumomabu laikā un vismaz 48 stundas pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar blinatumomabu nav veikti. Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm peļu surogātmolekula šķērsoja placentu un neizraisīja embriotoksicitāti vai teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Gaidāmo B un T šūnu skaita samazināšanos novēroja grūsnām pelēm, bet hematoloģiskā ietekme uz augli netika izvērtēta.

Datu par blinatumomaba lietošanu grūtniecēm nav.

Blinatumomabu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien potenciālais ieguvums neatsver potenciālo risku auglim.

Gadījumā, ja notiek pakļaušana iedarbībai grūtniecības laikā, zāļu farmakoloģisko īpašību dēļ jaundzimušajiem var būt gaidāma B šūnu skaita samazināšanās. Līdz ar to jaundzimušie jānovēro, vai nerodas B šūnu skaita samazināšanās, un vakcinēšana ar dzīvu vīrusu vakcīnām jāatliek līdz zīdaiņa B šūnu skaits normalizējies (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai blinatumomabs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pamatojoties uz tā farmakoloģiskajām īpašībām, risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Līdz ar to piesardzības nolūkā ārstēšanas ar blinatumomabu laikā un vismaz 48 stundas pēc tās bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta.

Fertilitāte

Pētījumi, lai novērtētu blinatumomaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. 13 nedēļu toksicitātes pētījumā ar peļu surogātmolekulu nenovēroja ar vīriešu un sieviešu dzimuma peļu reproduktīvajiem orgāniem saistītas blakusparādības (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Blinatumomabs būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Var rasties apjukums un dezorientācija, koordinācijas un līdzsvara traucējumi, krampju lēkmju un samaņas traucējumu risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neiroloģisko traucējumu iespējamības dēļ pacientiem, kuri saņem blinatumomabu, jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas, darba bīstamās profesijās vai tādām aktivitātēm kā smagas vai potenciāli bīstamas tehnikas vadīšana vai darbošanās ar to. Pacienti jāinformē, ka viņiem var būt neiroloģiski notikumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika identificētas klīniskos pētījumos ar pacientiem, kuriem ir B šūnu prekursora ALL (N = 1 045).

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas laikā ar blinatumomabu, ietver infekcijas (22,6%), neiroloģiskus notikumus (12,2%), neitropēniju/febrilu neitropēniju (9,1%), citokīnu atbrīvošanās sindromu (2,7%) un audzēja sabrukšanas sindromu (0,8%).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija drudzis (70,8%), infekcijas — patogēns nav noteikts (41,4%), ar infūziju saistītās reakcijas (33,4%), galvassāpes (32,7%), slikta dūša (23,9%), anēmija (23,3%), trombocitopēnija (21,6%), tūska (21,4%), neitropēnija (20,8%), febrila neitropēnija (20,4%), caureja (19,7%), vemšana (19,0%), izsitumi (18,0%), aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (17,2%), klepus (15,0%), bakteriālu infekciju izraisīti traucējumi (14,1%), trīce (14,1%), citokīnu atbrīvošanās sindroms (13,8%), leikopēnija (13,8%), aizcietējumi (13,5%), pazemināts imūnglobulīnu līmenis (13,4%), vīrusu infekcijas izraisīti traucējumi (13,3%), hipotensija (13,0%), muguras sāpes (12,5%), drebuļi (11,7%), sāpes vēderā (10,6%), tahikardija (10,6%), bezmiegs (10,4%), sāpes ekstremitātēs (10,1%) un sēnīšu infekciju izraisīti traucējumi (9,6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības ir norādītas zemāk pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas tika noteiktas pēc vispārējā sastopamības rādītāja katrai klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar B šūnu prekursora ALL (N = 1 045), ziņotajai nevēlamajai blakusparādībai. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)
Infekcijas un infestācijas	Baktēriju infekcijas ^{a, b} Vīrusu infekcijas ^{a, b} Infekcijas - patogēns nav noteikts ^{a, b}	Sepse Pneimonija Sēnīšu infekcijas ^{a, b}	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrilā neitropēnija Anēmija ¹ Neitropēnija ² Trombocitopēnija ³ Leikopēnija ⁴	Leikocitoze ⁵ Limfopēnija ⁶	Limfadenopātija Hemofagocītiska histiocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Citokīnu atbrīvošanās sindroms ^a	Paaugstināta jutība	“Citokīnu vētra”
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Audzēja sabrukšanas sindroms	
Psihiskie traucējumi ^a	Bezmiegs	Apjukums Dezorientācija	
Nervu sistēmas traucējumi ^a	Galvassāpes Trīce	Encefalopātija Afāzija Parestēzija Krampji Kognitīvie traucējumi Atmiņas traucējumi Reibonis Somnolence Hipoestēzija Galvaskausa nervu traucējumi ^b Ataksija	Runas traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija ⁷		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija ⁸ Hipertensija ⁹	Pietvīkums	Kapilāru noplūdes sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Klepus	Dispnoja Produktīvs klepus Elpošanas mazspēja Sēkšana	Dispnoja pie fiziskas slodzes Akūta elpošanas mazspēja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Caureja Vemšana Aizcietējums Sāpes vēdera dobumā		Pankreatīts ^a
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubinēmija ^{a, 10}	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹¹		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes Sāpes ekstremitātēs	Kaulu sāpes	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija ¹² Drebuļi Tūska ¹³	Sāpes krūtīs ¹⁴ Sāpes	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)
Izmeklējumi	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^{a, 15} Pazemināts imunoglobulīnu līmenis ¹⁶	Svara pieaugums Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas ¹⁷		

^a Papildu informācija ir pieejama sadaļā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^b MedDRA augstākā līmeņa grupu termini (MedDRA versija 23.0).

Notikumu termini, kas apzīmē vienu un to pašu medicīnisko jēdzienu vai stāvokli, ir sagrupēti, un par tiem augstāk tabulā ziņots kā par vienu nevēlamo blakusparādību. Termini, kas apzīmē attiecīgo nevēlamo blakusparādību, ir norādīti zemāk.

¹ Anēmija ietver anēmiju un pazeminātu hemoglobīna līmeni.

² Neitropēnija ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

³ Trombocitopēnija ietver trombocītu skaita samazināšanos un trombocitopēniju.

⁴ Leikopēnija ietver leikopēniju un samazinātu balto asins šūnu skaitu.

⁵ Leikocitoze ietver leikocitozi un palielinātu balto asins šūnu skaitu.

⁶ Limfopēnija ietver samazinātu limfocītu skaitu un limfopēniju.

⁷ Tahikardija ietver sinusa tahikardiju, supraventrikulāru tahikardiju, tahikardiju, ātriju tahikardiju un ventrikulāru tahikardiju.

⁸ Hipotensija ietver pazeminātu asinsspiedienu un hipotensiju.

⁹ Hipertensija ietver paaugstinātu asinsspiedienu un hipertensiju.

¹⁰ Hiperbilirubinēmija ietver paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs un hiperbilirubinēmiju.

¹¹ Izsitumi ietver eritēmu, izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulārus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, niezošus izsitumus, izsitumus katetra vietā, pustulārus izsitumus, izsitumus uz dzimumorgāniem, papulārus un vezikulārus izsitumus.

¹² Pireksija ietver ķermeņa temperatūras paaugstināšanos un drudzi.

¹³ Tūska ietver kaulu smadzeņu tūsku, periorbitālu tūsku, plakstiņu tūsku, acu tūsku, lūpu tūsku, sejas tūsku, lokālu tūsku, ģeneralizētu tūsku, tūsku, perifērisku tūsku, tūsku infūzijas vietā, nieru tūsku, sēklinieku tūsku, dzimumorgānu tūsku, plaušu tūsku, balsenes tūsku, angioedēmu, cirkulāru tūsku un limfedēmu.

¹⁴ Sāpes krūtīs ietver diskomfortu krūtīs, sāpes krūtīs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs un nekardiālas sāpes krūtīs.

¹⁵ Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartātaaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu gamma-glutamīltransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanos un paaugstinātu transamināžu līmeni.

¹⁶ Pazemināts imūnglobulīnu līmenis ietver pazeminātu imūnglobulīna G, pazeminātu imūnglobulīna A, pazeminātu imūnglobulīna M līmeni asinīs, pazeminātu globulīnu līmeni asinīs, hipogammaglobulinēmiju, hipoglobulinēmiju un pazeminātu imūnglobulīnu līmeni.

¹⁷ Ar infūziju saistītas reakcijas ir salikts termins, kas ietver terminu "ar infūziju saistīta reakcija" un sekojošus notikumus, kas rodas pirmajās 48 stundās pēc infūzijas, un notikumu, kas ilgst ≤ 2 dienas: pireksiju, citokīnu atbrīvošanās sindromu, hipotensiju, mialģiju, akūtu nieru bojājumu, hipertensiju, izsitumus, tahipnoju, sejas pietūkumu, sejas tūsku un eritematozus izsitumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neiroloģiski notikumi

Randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (N = 267) un vienas grupas II fāzes klīniskajā pētījumā (N = 189), kurā piedalījās pacienti ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL, kas ārstēti ar BLINCYTO, 66,0% pacientu bija viena vai vairākas neiroloģiskas blakusparādības (tai skaitā psihiski traucējumi), galvenokārt ietverot CNS. Nopietnas un ≥ 3. pakāpes neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības novēroja attiecīgi 11,6% un 12,1% pacientu, no kurām visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija encefalopātija, trīce, afāzija un apjukums. Lielākā daļa neiroloģisko notikumu (80,5%) bija klīniski atgriezeniski un izzuda, pārtraucot BLINCYTO lietošanu. Mediānais laiks līdz pirmajam notikumam bija pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā. Par vienu letālu encefalopātijas gadījumu II fāzes klīniskajā vienas grupas pētījumā ziņots agrāk.

Neiroloģiski notikumi tika ziņoti 62,2% pieaugušo pacientu ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (N = 45). Smagi un ≥ 3 . pakāpes neiroloģiski notikumi tika ziņoti 13,3% pieaugušo pacientu ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL.

Ziņots, ka 71,5% pieaugušo pacientu ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL (N = 137) bija neiroloģiski notikumi, 22,6% pacientu bija nopietni neiroloģiski notikumi. Ziņots, ka ≥ 3 . un ≥ 4 . pakāpes notikumi bija attiecīgi 16,1% un 2,2% pieaugušo pacientu ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL.

Par neiroloģisko notikumu klīnisko ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

Infekcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar BLINCYTO, ziņots par dzīvībai bīstamām vai letālām (≥ 4 . pakāpes) vīrusu, baktēriju un sēnīšu infekcijām. Turklāt II fāzes klīniskajā pētījumā ir novērota vīrusu infekcijas (piemēram, poliomas (BK)) reaktivācija pieaugušajiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora ALL. Pacientiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora ALL un ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējumu 2 saskaņā ar Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas kritērijiem (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) bija lielāka smagu infekciju sastopamība, salīdzinot ar pacientiem ar ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu < 2 . Par infekciju klīnisko ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CAS)

Randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (N = 267) un vienas grupas II fāzes klīniskajā pētījumā (N = 189), kurā piedalījās pacienti ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL, kas ārstēti ar BLINCYTO, 14,7% pacientu bija CAS. Tika ziņots par nopietnām CAS reakcijām 2,4% pacientu ar laika mediānu līdz parādīšanās brīdim – 2 dienas.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms tika ziņots 8,9% pieaugušo pacientu ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (N = 45), 2,2% pacientu bija nopietni notikumi. Netika ziņots par ≥ 3 . pakāpes vai ≥ 4 . pakāpes notikumiem.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms ziņots 2,9% pieaugušo pacientu ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL (N = 137). 3. pakāpes un nopietni notikumi ziņoti 1,5% pieaugušo pacientu ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL; par ≥ 4 . pakāpes notikumu nav ziņots.

Kapilāru noplūdes sindroms tika novērots 1 pacientam II fāzes klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pieauguši pacienti ar Filadelfijas hromosomas negatīvu recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora ALL, un 1 pacientam II fāzes klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pieauguši pacienti ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL. Kapilāru noplūdes sindroms netika novērots pieaugušiem pacientiem II fāzes klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL.

Par CAS klīnisko ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (N = 267) un vienas grupas II fāzes klīniskajā pētījumā (N = 189), kurā piedalījās pacienti ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL, kas ārstēti ar BLINCYTO, 22,4% pacientu ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un saistītām pazīmēm/simptomiem. Nopietnas un ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības (tādas kā paaugstināts ALAT, paaugstināts ASAT un paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs) novēroja attiecīgi 1,5% un 13,6% pacientu. Mediānais laiks līdz pirmā notikuma sākumam bija 4 dienas no ārstēšanas ar BLINCYTO uzsākšanas.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis tika ziņots 17,8% pieaugušo pacientu ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (N = 45), 2,2% pacientu bija nopietni notikumi. ≥ 3 . un ≥ 4 . pakāpes notikumi ziņoti attiecīgi 13,3% un 6,7% pieaugušo pacientu ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ziņots 12,4% pieaugušo pacientu ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL (N = 137). ≥ 3 . un ≥ 4 . pakāpes notikumi ziņoti attiecīgi 8,0% un 4,4% pieaugušo pacientu ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL.

Nevēlamās aknu blakusparādības parasti ir īslaicīgas un ātri pārejošas, bieži turpinot nepārtrauktu ārstēšanu ar BLINCYTO.

Par paaugstinātu aknu enzīmu līmeņa klīnisko ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņēma BLINCYTO klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, ziņots par dzīvībai bīstamu vai letālu pankreatītu. Mediānais laiks līdz parādīšanās brīdim bija 7,5 dienas. Par pankreatīta klīnisko ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

Leikoencefalopātija, ieskaitot progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju

Ziņots par leikoencefalopātiju. Pacientiem ar smadzeņu MRA/DT atradēm, kas atbilst leikoencefalopātijai, vienlaicīgi bija nopietnas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā apjukums, trīce, kognitīvie traucējumi, encefalopātija un krampji. Lai gan pastāv progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) attīstības iespējamība, klīniskajos pētījumos nav ziņots par apstiprinātu PML gadījumu.

Pediātriskā populācija

BLINCYTO novērtēja pediātriskiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora ALL I/II fāzes, vienas grupas devas kāpināšanas/novērtēšanas pētījumā (MT103-205), kura ietvaros 70 pediātriskie pacienti vecumā no 7 mēnešiem līdz 17 gadiem tika ārstēti atbilstoši ieteiktajai devas shēmai.

Visbiežāk tika ziņots par šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām: pireksija (11,4%), febrilā neitropēnija (11,4%), citokīnu atbrīvošanās sindroms (5,7%), sepse (4,3%), ar ierīcēm saistīta infekcija (4,3%), pārdozēšana (4,3%), krampji (2,9%), elpošanas mazspēja (2,9%), hipoksija (2,9%), pneimonija (2,9%) un vairāku orgānu mazspēja (2,9%).

Ar BLINCYTO ārstētiem pediātriskajiem pacientiem tika novērotas līdzīgu tipu blakusparādības kā pieaugušajiem pacientiem. Salīdzinot ar pieaugušo populāciju, pediātriskajai populācijai biežāk ($\geq 10\%$ atšķirība) tika novērotas šādas blakusparādības: anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, pireksija, ar infūziju saistītas reakcijas, svara pieaugums un hipertensija.

Nevēlamu blakusparādību tipi un biežums dažādām pediātriskajām apakšgrupām (dzimums, vecums un ģeogrāfiskais reģions) bija līdzīgs.

Lietojot lielāku devu nekā ieteicamā deva pētījumā MT103-205, dzīvībai bīstama citokīnu atbrīvošanās sindroma (CAS) un audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) apstākļos radās letāls sirds mazspējas gadījums, skatīt 4.4. apakšpunktu.

BLINCYTO tika novērtēts arī pediātriskiem pacientiem ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku randomizētā, kontrolētā, atklātā III fāzes pētījumā (20120215), kurā piedalījās 54 pacienti vecumā no 1 līdz 18 gadiem, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devu pacientiem ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku. BLINCYTO drošuma profils

pētījumā 20120215 atbilst pētāmajai pediatriškai populācijai ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL.

Citas īpašas pacientu grupas

Pieredze par BLINCYTO lietošanu pacientiem ≥ 75 gadu vecumā ir ierobežota. Kopumā drošums ar BLINCYTO ārstētiem gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) un par 65 gadiem jaunākiem pacientiem bija līdzīgs. Tomēr gados vecāki pacienti var būt uzņēmīgāki pret nopietniem neiroloģiskiem notikumiem, tādiem kā kognitīvie traucējumi, encefalopātija un apjukums.

Gados vecākiem pacientiem ar MAS pozitīvu ALL, kuri tiek ārstēti ar BLINCYTO, var būt palielināts hipogammaglobulinēmijas risks salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Ārstējot gados vecākus pacientus ar BLINCYTO, ieteicams uzraudzīt imūnglobulīnu līmeni.

BLINCYTO drošums nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos ar pieaugušiem ALL pacientiem, kuri tika ārstēti ar BLINCYTO, mazāk nekā 2% bija pozitīvs tests uz anti-blinatumomaba antivielām. Vairumam pacientu, kam radās anti-blinatumomaba antivielas, bija *in vitro* neitralizējoša aktivitāte. Klīniskajos pētījumos pediatrikajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri tika ārstēti ar blinatumomabu, netika konstatētas anti-blinatumomaba antivielas.

Anti-blinatumomaba antivielu veidošanās var ietekmēt BLINCYTO farmakokinētiku.

Kopumā klīnisko pierādījumu apkopojums apstiprina konstatējumu, ka anti-blinatumomaba antivielas neliecina par klīnisku ietekmi uz BLINCYTO drošumu vai efektivitāti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Novēroti pārdozēšanas gadījumi, ieskaitot vienu pacientu, kurš īsā laikā saņēma devu, kas 133 reizes pārsniedza ieteicamo BLINCYTO terapeitisko devu. Pārdozēšana izraisīja nevēlamās blakusparādības, kas bija atbilstošas tām, kas tika novērotas, lietojot ieteicamo terapeitisko devu un ietvēra drudzi, trīci un galvassāpes. Pārdozēšanas gadījumā infūzija uz laiku ir jāpārtrauc un pacienti jānovēro. Ārstēšanas ar BLINCYTO pareizā terapeitiskajā devā atsākšanu var apsvērt, kad visas toksicitātes ir izzudušas un ne agrāk kā 12 stundas pēc infūzijas pārtraukšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis – citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATKĶ kods: L01FX07.

Darbības mehānisms

Blinatumomabs ir bispecifiskas T šūnas saistošas molekulas, kas specifiski saistās ar CD19, ekspresētu uz B šūnu virsmas un ar CD3, ekspresētu uz T šūnu virsmas. Tas aktivē endogēnās T šūnas, sasaistot

CD3 T šūnu receptora (TCR) kompleksu ar CD19, kas atrodas uz labdabīgām un ļaundabīgām B šūnām. Blinatumomaba imūnterapijas pretaudzēja aktivitāte nav atkarīga no T šūnām, kuras nes specifiskus TCR vai no peptīda antigēniem, kurus pārstāv vēža šūnas, bet ir poliklonāla pēc savas dabas un neatkarīga no cilvēka leukocītu antigēna (*HLA*) molekulām uz mērķšūnām. Blinatumomabs mediē citolītiskas sinapses veidošanos starp T šūnām un audzēja šūnām, atbrīvojot proteolītiskos enzīmus, lai iznīcinātu gan tās mērķšūnas, kas proliferējas, gan pārējās mērķšūnas. Blinatumomabs ir saistīts ar pārejošu šūnas adhēzijas molekulu augšupejošu regulāciju, citolītisko proteīnu veidošanos, iekaisuma citokīnu atbrīvošanos un T šūnu proliferāciju, kas izraisa CD19+ šūnu elimināciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētītajiem pacientiem novēroja atbilstošas imūnfarmakodinamiskas atbildes reakcijas. Vairāk nekā 4 nedēļu ilgas, nepārtrauktas, intravenozas infūzijas laikā farmakodinamiskā atbildes reakcija tika raksturota ar T šūnu aktivāciju un sākotnējo pārdali, ātru perifēro B šūnu skaita samazināšanos un pārejošu citokīnu līmeņa paaugstināšanos.

Perifēro T šūnu pārdale (t.i., T šūnu adhēzija uz asinsvadu endotēlija un/vai pārvietošanās audos) notika pēc blinatumomaba infūzijas sākšanas vai straujas devas palielināšanas. Lielākai daļai pacientu T šūnu skaits 1 vai 2 dienu laikā sākumā samazinājās un tad 7-14 dienu laikā atgriezās sākotnējā līmenī. Dažiem pacientiem novēroja T šūnu skaita palielināšanos virs sākotnējā līmeņa (T šūnu ekspansija).

Ārstēšanas laikā lietojot devas $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$ vai $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dienā}$, lielākai daļai pacientu perifēro B šūnu skaits strauji samazinājās līdz nenosakāmam līmenim. No ārstēšanas brīvajā 2 nedēļu periodā starp ārstēšanas cikliem nenotika perifēro B šūnu skaita atjaunošanās. Nepilnīga B šūnu samazināšanās notika, lietojot devas $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$ un $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$, un dažiem pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas – lietojot lielākas devas.

Pediatriem pacientiem perifēro limfocītu daudzums netika noteikts.

Tika noteikts citokīnu, ieskaitot IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α un IFN- γ , līmenis, un visvairāk paaugstināts bija IL-6, IL-10 un IFN- γ līmenis. Pārejošu citokīnu līmeņa paaugstināšanos novēroja pirmajās 2 dienās pēc blinatumomaba infūzijas sākšanas. Paaugstinātie citokīnu līmeņi atgriezās sākotnējā stāvoklī 24-48 stundās infūzijas laikā. Turpmākajos ārstēšanas ciklos citokīni paaugstinājās mazākam pacientu skaitam mazākā intensitātē, salīdzinot ar pirmā ārstēšanas cikla sākotnējām 48 stundām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Filadelfijas hromosomas negatīva B šūnu prekursora recidivējoša vai refraktāra ALL

Kopumā 456 pacienti ≥ 18 gadu vecumā ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL tika pakļauti BLINCYTO iedarbībai zemāk aprakstīto II un III fāzes klīnisko pētījumu laikā.

BLINCYTO drošums un efektivitāte, salīdzinot ar standarta aprūpes (SA) ķīmijterapiju, tika vērtēta randomizētā, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā (TOWER). Iekļaušanai piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadu vecumā ar ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu ≤ 2 , ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (kam bija $> 5\%$ blastu kaulu smadzenēs un vai nu recidivējošu jebkurā laikā pēc alogēnas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (HCŠT), neārstēta pirmā recidīva ar pirmo remisijas ilgumu < 12 mēneši, vai refraktāru pret pēdējo terapiju).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu BLINCYTO vai 1 no 4 iepriekš noteiktām, pētnieka izvēlētām SA mugurkaula ķīmijterapijas shēmām. Randomizācija tika stratificēta pēc vecuma (< 35 gadi pret ≥ 35 gadu vecumu), iepriekšējas glābējterapijas (jā pret nē) un iepriekšēja alogēna HCŠT (jā pret nē), kā izvērtēts piekrišanas brīdī. Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie raksturlielumi starp abām grupām tika labi izlīdzsvaroti (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie raksturlielumi III fāzes pētījumā (TOWER)

Raksturlielums	BLINCYTO (N = 271)	SA ķīmijterapija (N = 134)
Vecums		
Mediāna, gadi (min., maks.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Vidējais, gadi (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 gadi, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Iepriekšēja glābējterapija		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Iepriekšēja aloHCŠT		
	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG statuss - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktārais statuss - n (%)		
Refraktāri pret primāro terapiju	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktāri pret glābējterapiju	87 (32,1)	34 (25,4)
Pacienti ar maksimālo centrāli/lokāli noteikto blastu daudzumu kaulu smadzenēs - n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

AloHCŠT = alogēna hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija

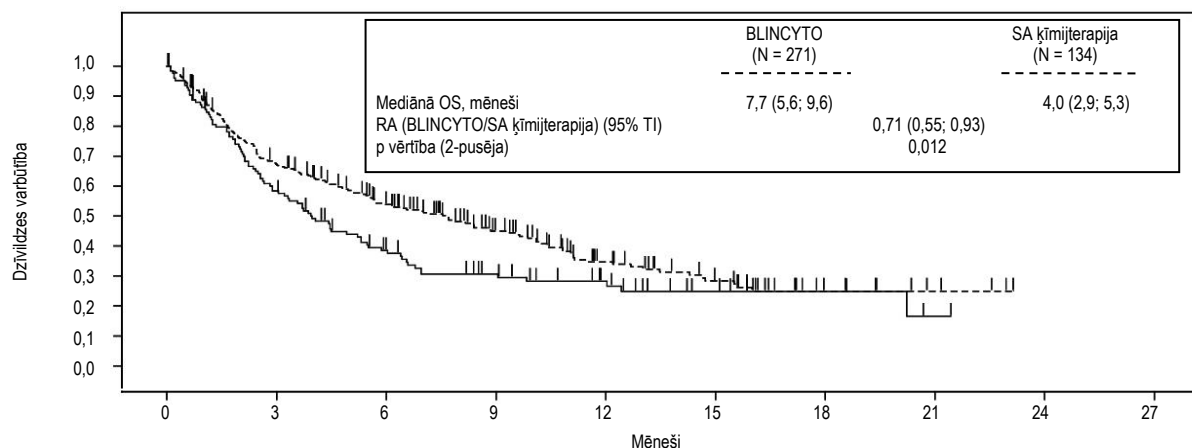
SA = standarta aprūpe

BLINCYTO ievadīja nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā. Pirmajā ciklā sākotnējā deva bija 9 µg/dienā 1. nedēļā, tad 28 µg/dienā atlikušajās 3 nedēļās. Mērķa devu 28 µg/dienā ievadīja 2. ciklā un sekojošos ciklos, sākot ar katra cikla 1. dienu. Nevēlamu blakusparādību gadījumā bija iespējama devas pielāgošana. No 267 pacientiem, kuri saņēma BLINCYTO, vidējais pabeigto ārstēšanas ciklu skaits bija 2,0; no 109 pacientiem, kuri saņēma SA ķīmijterapiju, vidējais ārstēšanas ciklu skaits bija 1,3.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival - OS*). Mediānā *OS* bija 4 mēneši (95% TI: 2,9; 5,3) SA ķīmijterapijas grupā, salīdzinot ar 7,7 mēnešiem (95% TI: 5,6; 9,6) BLINCYTO grupā. Riska attiecība (95% TI) ārstēšanas grupās bija 0,71 (0,55; 0,93) par labu BLINCYTO, norādot uz 29% riska attiecības (RA) samazinājumu BLINCYTO grupā (p-vērtība = 0,012 (stratificēts log-rank tests)), skatīt 1. attēlu. Par *OS* rezultātu pastāvīgumu liecina stratifikācijas faktori apakšgrupās.

Saskanīgus rezultātus novēroja pēc cenzēšanas HCŠT laikā; mediānā *OS*, kas tika cenzēta HCŠT laikā, bija 6,9 mēneši (95% TI, 5,3; 8,8) BLINCYTO grupā un 3,9 mēneši (95% TI, 2,8; 4,9) SA grupā (RA, 0,66; 95% TI 0,50, 0,88; p-vērtība = 0,004). Mirstības rādītājs pēc aloHCŠT visiem respondentiem, kas nesaņēma antileikozes terapiju, bija 10/38 (26,3%; 95% TI: 13,4; 43,1) BLINCYTO grupā un 3/12 (25%; 95% TI: 5,5; 57,2) SA grupā; tāds mirstības rādītājs pēc 100 dienām pēc aloHCŠT bija 4/38 (12,4%, 95% TI 4,8%, 29,9%) BLINCYTO grupā un 0/12 (0%, 95% TI nav novērtējams) SA grupā. Efektivitātes rezultāti par citiem pētījuma galvenajiem mērķa kritērijiem ir apkopoti 4. tabulā.

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier likne



Riska pacientu skaits		Mēneši									
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
BLINCYTO	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0	0
SA ķīmijterapija	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0	0

Cenzēto pacientu norāda vertikālā joslā | GRH0518LV v1

4. tabula. Efektivitātes rezultāti ≥ 18 gadus veciem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	SA ķīmijterapija (N = 134)
Pilnīga remisija (PR)		
PR ^a /PRh ^{*b} /PRn ^c , n (%) [95% TI]	119 (43,9) [37,9; 50,0]	33 (24,6) [17,6; 32,8]
Ārstēšanas atšķirība [95% TI]	19,3 [9,9; 28,7]	
p-vērtība	< 0,001	
PR, n (%) [95% TI]	91 (33,6) [28,0; 39,5]	21 (15,7) [10,0; 23,0]
Ārstēšanas atšķirība [95% TI]	17,9 [9,6; 26,2]	
p-vērtība	< 0,001	
Dzīvildze bez notikumiem^d		
6 mēnešu vērtējums % [95% TI]	30,7 [25,0; 36,5]	12,5 [7,2; 19,2]
18 mēnešu vērtējums % [95% TI]	9,5 [5,1; 15,6]	7,9 [3,7; 14,2]
RA [95% TI]	0,55 [0,43; 0,71]	
Hematoloģiskās atbildes reakcijas ilgums		
Mediānais laiks līdz notikumam [95% TI]		
PR	8,3 [5,7; 10,7]	7,8 [2,2; 19,0]
PR/PRh [*] /PRn	7,3 [5,8; 9,9]	4,6 [1,8; 19,0]
MAS^e atbildes reakcija PR/PRh[*]/PRn		
MAS novērtējami pacienti (%) [95% TI] ^f	74/97 (76,3) [66,6; 84,3]	16/33 (48,5) [30,8; 66,5]
MAS atbildes reakcijas ilgums		
Mediānais laiks līdz notikumam [95% TI]		
	4,5 mēneši [3,6; 9,0]	3,8 mēneši [1,9; 19,0]

	BLINCYTO (N = 271)	SA ķīmijterapija (N = 134)
AloHCŠT pēc sākotnējā stāvokļa – n (%)		
Visi subjekti	65 (24)	32 (23,9)
Hematoloģiskie respondenti (PR/PRh*/PRn)	50 (42,0)	18 (54,5)
Laiks līdz aloHCŠT visiem pacientiem ar transplantātu Mediānais laiks līdz notikumam (kvartiles robežās)	3,7 mēneši [3,0; 5,3] (N = 65)	3,1 mēnesis [2,6; 4,3] (N = 32)
Laiks līdz aloHCŠT PR/PRh*/PRn respondentiem Mediānais laiks līdz notikumam [95% TI] (KM vērtējums)	11,3 mēneši [5,2; nav nosakāms] (N = 119)	3,6 mēneši [2,3; 7,2] (N = 33)
100 dienu mirstība pēc aloHCŠT		
n/N (%), [95% TI]	4/38 (12,4%) [4,8; 29,9]	0/12 (0,0%) [0,0; nav nosakāms]

^a PR tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav liecības par slimību un pilnīga perifērisko asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 100\ 000$ /mikrolitrā un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits [ANC] $> 1\ 000$ /mikrolitrā).

^b PRh* (pilnīga remisija ar daļēju hematoloģisku atveseļošanos) tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav liecības par slimību, un daļēja perifērisko asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 50\ 000$ /mikrolitrā un ANC > 500 /mikrolitrā).

^c PRn (pilnīga remisija ar nepilnīgu hematoloģisku atveseļošanos) tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav liecības par slimību, un nepilnīga perifērisko asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 100\ 000$ /mikrolitrā vai ANC $> 1\ 000$ /mikrolitrā).

^d Dzīvildze bez notikumiem (event free survival – EFS) tika aprēķināta no randomizācijas brīža līdz slimības izvērtējuma dienai, kad tika noteikts recidīvs pēc PR/PRh*/PRn sasniegšanas vai nāve atkarībā no tā, kurš no tiem ir agrāks. Pacienti, kuri 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas nav sasnieguši PR/PRh*/PRn, tiek uzskatīti par ārstēšanas neveiksmi ar EFS ilgumu 1 diena

^e Minimālās atlikušās slimības (MAS) atbildes reakcija tika definēta kā MAS, kas noteikta ar polimerāzes ķēdes reakciju (PKR) vai plūsmas citometriju $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Pacienti, kuri sasniedza PR/PRh*/PRn un kuriem pēc sākotnējā stāvokļa bija novērtējama MAS.

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Šajā atklātajā pētījumā pacientu ziņotā ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (AVSDzK) tika noteikta, izmantojot Eiropas vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas anketu par dzīves kvalitāti - *Core 30 (EORTC QLQ-C30)*. Post-hoc jutīguma analīzē, salīdzinot ar SA, BLINCYTO konsekvēti pagarināja laiku līdz klīniski nozīmīgai AVSDzK pasliktināšanai (≥ 10 punktu pasliktināšanās no sākotnējā stāvokļa) globālajā veselības stāvoklī [BLINCYTO mediāna, salīdzinot ar SA: 8,1 mēneši, salīdzinot ar 1,0 mēnesi; RA = 0,60 (95% TI = 0,42; 0,85)], funkcionālās skalās, simptomu skalās un atsevišķos punktos. Tā kā ar veselību saistītie dzīves kvalitātes rezultāti pamatoti ar *post-hoc* jutīguma analīzi, rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

BLINCYTO vērtēja arī atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā ar 189 pacientiem (MT103-211). Iekļaušanai piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadus veci ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (recidīvs ar pirmās remisijas ilgumu ≤ 12 mēneši pirmās glābējterapijas laikā vai recidīvs vai refraktāra ALL pēc pirmās glābējterapijas, vai recidīvs 12 mēnešu laikā kopš alogēnas HCŠT un ar $\geq 10\%$ blastu kaulu smadzenēs).

Premedikācija, BLINCYTO deva katrā ārstēšanas ciklā un ievadīšanas ceļš bija identisks III fāzes pētījumam. 1 nedēļas laikā pirms ārstēšanas ar BLINCYTO uzsākšanas pacienti tika iepriekš ārstēti ar obligātu cerebrospinālā šķidruma profilaksi, kas sastāvēja no intratekālas shēmas saskaņā ar institucionālajām vai valsts vadlīnijām. BLINCYTO ievadīja nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā. Pirmajā ciklā sākotnējā deva bija 9 μg /dienā 1. nedēļā, tad 28 μg /dienā atlikušajās 3 nedēļās. Mērķa devu 28 μg /dienā ievadīja 2. ciklā un sekojošos ciklos, sākot ar katra cikla 1. dienu. Nevēlamu blakusparādību gadījumā bija iespējama devas pielāgošana. Ārstētajā populācijā bija 189 pacienti, kas

saņēma vismaz vienu BLINCYTO infūziju; vidējais ciklu skaits pacientam bija 1,6. Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz BLINCYTO, bet vēlāk radās recidīvs, bija iespēja atkārtotai ārstēšanai ar BLINCYTO. Ārstētajiem pacientiem mediānais vecums bija 39 gadi (diapazons: 18-79 gadi, ieskaitot 25 pacientus ≥ 65 gadu vecumā), 64 no 189 (33,9%) bija veikta HCŠT pirms BLINCYTO saņemšanas, un 32 no 189 (16,9%) bija saņēmuši vairāk nekā 2 iepriekšējas glābējterapijas.

Primārais mērķa kritērijs bija pilnīgas remisijas/pilnīgas remisijas ar daļēju hematoloģisku atveseļošanos (PR/PRh*) rādītājs divu BLINCYTO ārstēšanas ciklu laikā. Astoņdesmit viens no 189 (42,9%) pacientiem sasniedza PR/PRh* pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā, un lielākā daļa atbildes reakciju (64 no 81) notika 1 ārstēšanas cikla laikā. Gados vecākā populācijā (≥ 65 gadu vecumā) 11 no 25 pacientiem (44,0%) PR/PRh* sasniedza pirmajos 2 ārstēšanas ciklos (par drošumu gados vecākiem cilvēkiem skatīt 4.8. apakšpunktu). Četri pacienti sasniedza PR konsolidācijas ciklos, kā rezultātā kumulatīvais PR rādītājs bija 35,4% (67/189; 95% TI: 28,6%-42,7%). Trīsdesmit diviem no 189 (17%) pacientiem veica alogēnu HCŠT, kad viņiem bija PR/PRh*, ko inducēja ar BLINCYTO (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti ≥ 18 gadus veciem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (MT103-211)

	n (%) N = 189	95% TI
Pilnīga remisija (PR) ¹ /pilnīga remisija ar daļēju hematoloģisko atveseļošanos (PRh*) ²	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
PR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
PRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Hipoplastiskas vai aplastiskas kaulu smadzenes bez blastiem ³	17 (9,0%)	[5,3% – 14,0%]
Daļēja remisija ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Dzīvildze bez recidīva ⁵ (RFS) PR/PRh*	5,9 mēneši	[4,8 līdz 8,3 mēneši]
Kopējā dzīvildze	6,1 mēnesis	[4,2 līdz 7,5 mēneši]

¹ PR tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav liecības par slimību un pilnīga perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 100\ 000$ /mikrolitrā un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits [ANC] $> 1\ 000$ /mikrolitrā).

² PRh* tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav liecības par slimību un daļēja perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 50\ 000$ /mikrolitrā un ANC > 500 /mikrolitrā).

³ Hipoplastiskas vai aplastiskas kaulu smadzenes bez blastiem tika definētas kā kaulu smadzeņu blasti $\leq 5\%$, nav liecības par slimību, nepietiekama perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās: trombocīti $\leq 50\ 000$ /mikrolitrā un/vai ANC ≤ 500 /mikrolitrā.

⁴ Daļēja remisija tika definēta kā kaulu smadzeņu blasti 6% – 25% ar vismaz 50% samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

⁵ Recidīvs tika definēts kā hematoloģisks recidīvs (blastu skaits kaulu smadzenēs lielāks nekā 5% pēc PR) vai ekstramedulārs recidīvs.

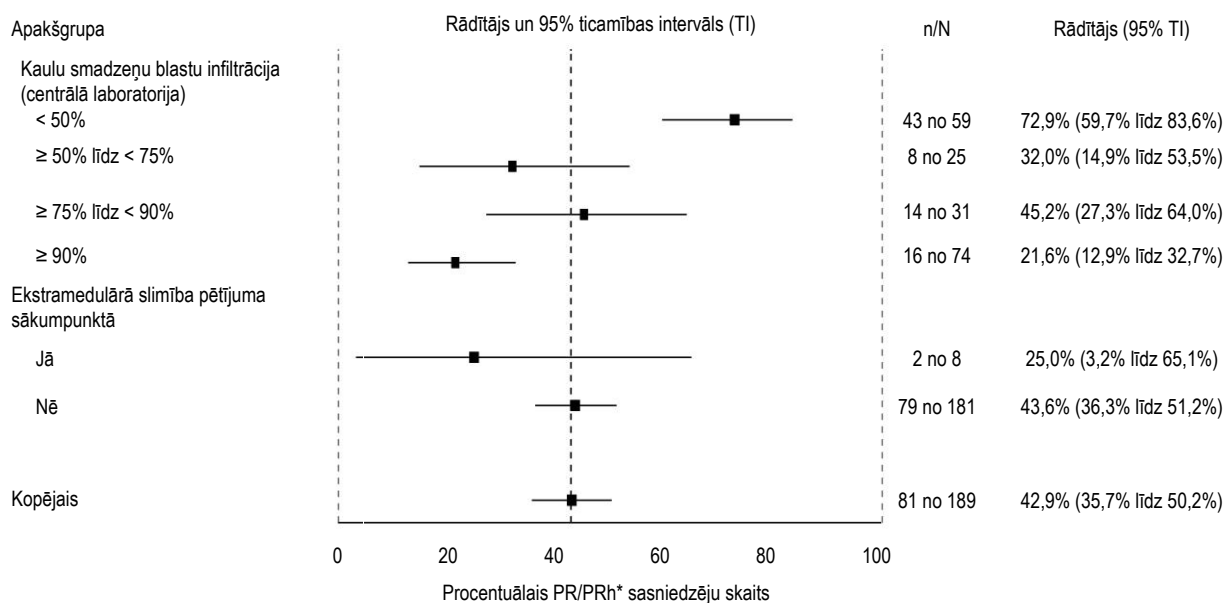
Iepriekš definētā izpētes analīzē 60 no 73 MAS izvērtējamiem pacientiem ar PR/PRh* (82,2%) bija arī MAS atbildes reakcija (definēta kā MAS P \bar{K} R $< 1 \times 10^{-4}$).

Pacientiem ar iepriekšēju alogēnu HCŠT bija līdzīgi atbildes reakcijas rādītāji kā pacientiem bez iepriekšējas HCŠT; gados vecākiem pacientiem bija līdzīgi atbildes reakcijas rādītāji kā gados jaunākiem pacientiem, un būtisku remisijas rādītāju atšķirību, pamatojoties uz iepriekšēju glābējzaļu terapiju skaitu, nenovēroja.

Pacientiem ar ekstramedulāro slimību ārpus CNS/ārpus sēkliniekiem (definēta kā vismaz 1 bojājums $\geq 1,5$ cm skrīninga laikā (N = 8/189) klīniskās atbildes reakcijas rādītājs (25% [95% TI: 3,2-65,1] bija mazāks, salīdzinot ar pacientiem bez pierādījumiem par ekstramedulāro slimību (N = 181, 43,6% [95% TI: 36,3 – 51,2]) (skatīt 2. attēlu).

Pacientiem ar vislielāko audzēja slodzi, kas noteikta pēc kaulu smadzeņu blastu šūnu procentuālā īpatsvara sākotnējā stāvoklī ($\geq 90\%$), joprojām bija klīniski nozīmīga atbildes reakcija ar PR/PRh* rādītāju 21,6% (95% TI: 12,9 – 32,7) (skatīt 2. attēlu). Pacientiem ar mazu audzēja slodzi ($< 50\%$) bija labākā atbildes reakcija uz ārstēšanu ar BLINCYTO ar PR/PRh* rādītāju 72,9% (95% TI: 59,7 – 83,6).

2. attēls. PR/PRh* rādītājs pētījuma MT103-211 (primārās analīzes kopa) pirmo 2 ciklu laikā



n = pacientu skaits, kas sasniedza PR vai PRh* pirmajos 2 ārstēšanas ciklos norādītajā apakšgrupā.

N = kopējais pacientu skaits norādītajā apakšgrupā.

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar B šūnu prekursora ALL vēlīnu pirmo recidīvu, definētu kā recidīvu, kas rodas vairāk nekā 12 mēnešus pēc pirmās remisijas vai vairāk nekā 12 mēnešus pēc HCŠT pirmajā remisijā. II fāzes klīniskajos pētījumos 88,9% (8/9) pacientu ar vēlīnu pirmo recidīvu, kā definēts individuālos pētījumos, sasniedza PR/PRh* pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā, no kuriem 62,5% (6/9) sasniedza MAS atbildes reakciju un 37,5% (3/9) tika veikta alogēna HCŠT pēc ārstēšanas ar BLINCYTO. Kopējās dzīvildzes (OS) mediāna bija 17,7 mēneši (95% TI: 3,1 — nav nosakāms).

Randomizētā, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā (TOWER) 70% (7/10) pēctransplantācijas pacientu ar vēlīnu pirmo recidīvu, kuri tika ārstēti ar BLINCYTO, pirmajos 2 ārstēšanas ciklos sasniedza PR/PRh* salīdzinājumā ar 20% (1/5) pacientu, kuri tika ārstēti ar standarta aprūpes ķīmijterapiju. Piecdesmit procenti (5/10) salīdzinājumā ar 0% (0/5) sasniedza MAS atbildes reakciju, un 20% (2/10) salīdzinājumā ar 40% (2/5) pēc ārstēšanas tika veikta alogēna HCŠT. Mediānā OS bija 15,6 mēneši (95% TI: 5,5 — nav nosakāms) BLINCYTO grupā un grupai, kas tika ārstēta ar standarta aprūpes ķīmijterapiju — 5,3 mēneši (95% TI: 1,1 — nav nosakāms).

Filadelfijas hromosomas pozitīva B šūnu prekursora recidivējoša vai refraktāra ALL pieaugušiem pacientiem

BLINCYTO drošums un efektivitāte tika novērtēta atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā (ALCANTARA). Iekļaušanai piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadus vecas personas ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B prekursoru ALL, recidivējošu vai refraktāru vismaz uz 1 otrās vai jaunākas paaudzes tirozīnkināzes inhibitoru (TKI) VAI ar nepanesību pret otrās paaudzes TKI un refraktāri vai ar nepanesību pret imatiniba mezilātu.

BLINCYTO ievadīja nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā. Pirmajā ciklā sākotnējā deva bija 9 µg/dienā 1. nedēļā, pēc tam 28 µg/dienā atlikušajās 3 nedēļās. 28 µg/dienas devu ievadīja 2. ciklā un nākamajos ciklos, sākot ar katra cikla 1. dienu. Nevēlamu blakusparādību gadījumā bija iespējama devas pielāgošana. Ārstētajā populācijā bija 45 pacienti, kas saņēma vismaz vienu BLINCYTO infūziju; vidējais ārstēšanas ciklu skaits bija 2,2 (skatīt demogrāfiskos rādītājus un sākotnējos raksturlielumus 6. tabulā).

6. tabula. Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie raksturlielumi II fāzes pētījumā (ALCANTARA)

Raksturlielums	BLINCYTO (N = 45)
Vecums	
Mediāna, gadi (min., maks.)	55 (23, 78)
Vidējais, gadi (SD)	52,8 (15)
≥ 65 gadi un < 75 gadi, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 gadi, n (%)	2 (4,4)
Vīrieši, n (%)	24 (53,3)
Rase, n (%)	
Āzijas	1 (2,2)
Melnā (jeb afroamerikāņi)	3 (6,7)
Cita	2 (4,4)
Baltā	39 (86,7)
Slimību vēsture, n (%)	
Iepriekšēja ārstēšana ar TKI ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Iepriekšēja glābējterapija	31 (61,9)
Iepriekšēja aloHCŠT ^b	20 (44,4)
Kaulu smadzeņu blasti ^c , n (%)	
No ≥ 50% līdz < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

^a Pacientu skaits, kuriem neizdevās ārstēšana ar ponatinibu = 23 (51,1%)

^b AloHCŠT = alogēna hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija

^c Centrāli vērtēts

Primārais gala rezultāts bija PR/PRh* rādītāji pēc 2 ārstēšanas ar BLINCYTO cikliem. 16 pacientiem no 45 (35,6%) sasniedza PR/PRh* pēc pirmajiem 2 ārstēšanas cikliem. No 16 pacientiem ar PR/PRh* pirmajos 2 ciklos 12 no 14 (85,7%) pacientu ar PR un 2 no 2 (100%) pacientu ar PRh* arī sasniedza pilnīgu MAS atbildes reakciju (skatīt 7. tabulu).

Divi pacienti sasniedza PR turpmākajos ciklos, kā rezultātā kumulatīvais PR rādītājs bija 35,6% (16/45; 95% TI: 21,9 – 51,2). Pieciem no 16 (31,3%) pacientiem veica alogēnu HCŠT, kad viņiem bija PR/PRh*, ko inducēja ar BLINCYTO.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti ≥ 18 gadus veciem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru akūtu limfoleikozi (ALL) (ALCANTARA)

	N = 45
Pilnīga remisija (PR) ^a /pilnīga remisija ar daļēju hematoloģisko atveseļošanu (PRh*) ^b , n (%) [95% TI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
PR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
PRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
PRn ^c (bez PRh*, n (%) [95% TI])	2 (4,4) [0,5; 15,1]

	N = 45
Hipoplastiskas vai aplastiskas kaulu smadzenes bez blastiem (bez PRn) ^d , n (%) [95% TI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Daļēja remisija ^e , n (%) [95% TI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Pilnīga MAS atbildes reakcija ^f , n (%), [95% TI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Mediānā dzīvildze bez recidīva ^g (RFS) PR/PRh* [95% TI]	6,7 mēneši [4,4; NN ^h]
Mediānā kopējā dzīvildze [95% TI]	7,1 mēneši [5,6; NN ^h]

^a PR tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav pierādījumu par slimību, pilnīga perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 100\ 000$ /mikrolitrā un absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [ANC] $> 1\ 000$ /mikrolitrā).

^b PRh* tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav pierādījumu par slimību, daļēja perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 50\ 000$ /mikrolitrā un ANC > 500 /mikrolitrā).

^c PRn (pilnīga remisija ar nepilnīgu hematoloģisko atveseļošanos) tika definēta kā $\leq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, nav pierādījumu par slimību, nepilnīga perifērisko asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti $> 100\ 000$ /mikrolitrā vai ANC $> 1\ 000$ /mikrolitrā).

^d Hipoplastiskas vai aplastiskas kaulu smadzenes bez blastiem tika definētas kā kaulu smadzeņu blasti $\leq 5\%$, nav pierādījumu par slimību, nepietiekama perifērisko asins šūnu skaita normalizēšanās: trombocīti $\leq 50\ 000$ /mikrolitrā un/vai ANC ≤ 500 /mikrolitrā.

^e Daļēja remisija tika definēta kā kaulu smadzeņu blasti 6%–25% ar vismaz 50% samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

^f Pilnīga MAS atbildes reakcija tika definēta kā nenosakāma MAS, kas apstiprināta pārbaudē ar minimālo jutīgumu 10^{-4} .

^g Recidīvs tika definēts kā hematoloģisks recidīvs (blastu skaits kaulu smadzenēs lielāks nekā 5% pēc PR) vai ekstramedulārs recidīvs.

^h NN = nav nosakāms.

Pacientiem ar vislielāko audzēja slodzi, kas noteikta pēc kaulu smadzeņu blastu šūnu procentuālā īpatsvara sākotnējā stāvoklī ($\geq 50\%$), joprojām bija klīniski nozīmīga atbildes reakcija ar PR/PRh* rādītāju 26,5% (95% TI: 12,9–44,4). Pacientiem ar mazu audzēja slodzi ($< 50\%$) bija labākā atbildes reakcija uz ārstēšanu ar BLINCYTO ar PR/PRh* rādītāju 63,6% (95% TI: 30,8–89,1). Pacientiem ar lielu balto asins šūnu skaitu ($\geq 3,0 \times 10^9/l$) perifērajās asinīs atbildes rādītājs bija 27,3% (95% TI: 10,7–50,2), savukārt pacientiem ar mazāku šūnu skaitu ($< 3,0 \times 10^9/l$) procentuālā atbilde bija 43,5% (95% TI: 23,2–65,5).

Ārstēšanas iedarbība novērtējamās apakšgrupās (piemēram, mutācijas, iepriekš pielietoto TKI skaits, iepriekš veiktie HCŠT un recidīvs bez iepriekšējās HCŠT) kopumā atbilst vispārējās populācijas rādītājiem. Pacientiem ar T315I mutāciju, citām mutācijām vai papildu citoģenētiskām anomālijām bija līdzīgi atbildes rādītāji, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nebija šīs mutācijas vai anomālijas.

MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL

BLINCYTO drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL tika novērtēta atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā (BLAST). Iekļaušanai piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadus vecas personas, kurām iepriekš nav veikta HCŠT, kuras bija saņēmušas vismaz 3 standarta ALL terapijas blokus, kurām bija pilnīga hematoloģiska remisija (definēta kā $< 5\%$ blastu kaulu smadzenēs, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1\ 000$ /mikrolitrā, trombocīti $\geq 50\ 000$ /mikrolitrā un hemoglobīna līmenis ≥ 9 g/dL) un kurām bija molekulārie traucējumi vai molekulārais recidīvs (definēts kā MAS $\geq 10^{-3}$); skat. 8. tabulu. MAS statuss skrīninga laikā tika noteikts ar kaula smadzeņu biopsijas paraugiem, izmantojot plūsmas citometriju vai polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) ar minimālo jutīgumu 10^{-4} , veicot novērtējumu uz vietas. Pēc tam centrālā laboratorija apstiprināja MAS līmeni, izmantojot PĶR. MAS rezultātu galīgā izvērtēšana tika veikta, balstoties uz EuroMRD Consortium vadlīnijām.

8. tabula. Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie raksturlielumi MAS pētījumā (BLAST)

Raksturlielums	BLINCYTO (N = 116)
Vecums	
Mediāna, gadi (min., maks.)	45 (18, 76)
Vidējais, gadi (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 gadi, n (%)	15 (12,9)
Vīrieši, n (%)	68 (58,6)
Rase, n (%)	
Āzijas	1 (0,9)
Cita (jaukta)	1 (0,9)
Baltā	102 (87,9)
Nezināma	12 (10,3)
Recidīvu vēsture, n (%)	
Pacienti, kas 1. reizi sasnieguši PR	75 (64,7)
Pacienti, kas 2. reizi sasnieguši PR	39 (33,6)
Pacienti, kas 3. reizi sasnieguši PR	2 (1,7)
MAS līmenis sākotnējā stāvoklī*, n (%)	
≥ 10 ⁻¹ un < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² un < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ un < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Zem zemākās kvantitatīvās noteikšanas robežas	5 (4,3)
Nezināms	2 (1,7)

* Centralizēti izvērtēti pārbaudē ar minimālo jutīgumu 10⁻⁴.

BLINCYTO ievadīja nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā. Pacienti visos ārstēšanas ciklos saņēma nemainīgu BLINCYTO devu — 15 μg/m²/dienā (līdzvērtīgi ieteicamajai devai 28 μg/dienā). Pacienti saņēma līdz 4 ārstēšanas cikliem. Nevēlamu blakusparādību gadījumā bija iespējama devas pielāgošana. Ārstētajā populācijā bija 116 pacienti, kas saņēma vismaz vienu BLINCYTO infūziju; vidējais pabeigto ciklu skaits bija 1,8 (diapazons: no 1 līdz 4).

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kura sasniedza pilnīgu MAS atbildes reakciju viena BLINCYTO ārstēšanas cikla laikā. Astoņdesmit astoņi no 113 (77,9%) izvērtējamiem pacientiem sasniedza pilnīgu MAS atbildes reakciju pēc viena ārstēšanas cikla; skat 9. tabulu. Divi pacienti sasniedza pilnīgu MAS atbildes reakciju, saņemot vienu papildu BLINCYTO ārstēšanas ciklu. MAS atbildes reakcijas rādītāji pēc vecuma un apakšgrupu MAS līmenis sākotnējā stāvoklī sakrita ar rezultātiem vispārējā populācijā. RFS pacientiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora ALL 18 mēnešus pēc cenzēšanas HCŠT vai pēc BLINCYTO ķīmijterapijas bija 54% (33%, 70%). RFS pēc 18 mēnešiem bez cenzēšanas HCŠT vai pēc BLINCYTO ķīmijterapijas bija 53% (44%, 62%).

9. tabula. Efektivitātes rezultāti ≥ 18 gadus veciem pacientiem ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL (BLAST)

Pilnīga MAS atbildes reakcija ^a , n/N (%), [TI 95%]	88/113 ^b (77,9) [69,1–85,1]
≥ 65 gadi	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Pacienti, kas 1. reizi sasnieguši PR	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Pacienti, kas 2. reizi sasnieguši PR	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Pacienti, kas 3. reizi sasnieguši PR	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Pilnīgas MAS atbildes reakcijas ilgums [TI 95%]	17,3 mēneši [12,6–23,3]

^a Pilnīga MAS atbildes reakcija tika definēta kā nenosakāma MAS, kas apstiprināta pārbaudē ar minimālo jutīgumu 10^{-4} .

^b Primārā galamērķa pilnajā analīzes kopā tika iekļauti 113 pacienti (97,4%; 113/116).

Pediatriiskā populācija

BLINCYTO drošums un efektivitāte, salīdzinot ar standarta aprūpes (SA) konsolidācijas ķīmijterapiju, tika vērtēta randomizētā, kontrolētā, atklātā, daudzcentru pētījumā (20120215). Iekļautie pacienti bija vecumā no 28 dienām līdz 18 gadiem ar Filadelfijas hromosomas negatīvu B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku, un viņiem bija < 25% blastu kaulu smadzenēs. Pacienti ar augstu recidīva risku tika noteikti saskaņā ar IntReALL kritērijiem. Pacienti ar klīniski nozīmīgu CNS patoloģiju, kuriem bija nepieciešama ārstēšana (piemēram, nestabila epilepsija), vai ar esošu CNS iesaisti pie ALL, tika izslēgti no pētījuma. Pacienti tika iekļauti un randomizēti pēc indukcijas un 2 bloku konsolidācijas ķīmijterapijas.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu BLINCYTO vai trešo SA konsolidācijas ķīmijterapijas kursu (3. augsta riska konsolidācija, AK3). Pacienti BLINCYTO grupā saņēma vienu BLINCYTO ciklu nepārtrauktas infūzijas veidā $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$ 4 nedēļas (maksimālā deva nepārsniedza $28 \mu\text{g}/\text{dienā}$). Nevēlamu blakusparādību gadījumā bija iespējama devas pielāgošana. Randomizācija tika izlīdzināta pēc vecuma (< 1 gads, 1 līdz 9 gadi un > 9 gadi), kaulu smadzeņu statusa konsolidācijas ķīmijterapijas otrā bloka beigās un MAS statusa indukcijas beigās (blasti < 5% ar MAS < 10^{-3} , blasti < 5% un MAS > 10^{-3} un blasti $\geq 5\%$ un < 25%). Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie raksturlielumi starp abām grupām tika labi izlīdzsvaroti (skatīt 10. tabulu). Nevienam pacientam nebija iepriekšējās HCŠT.

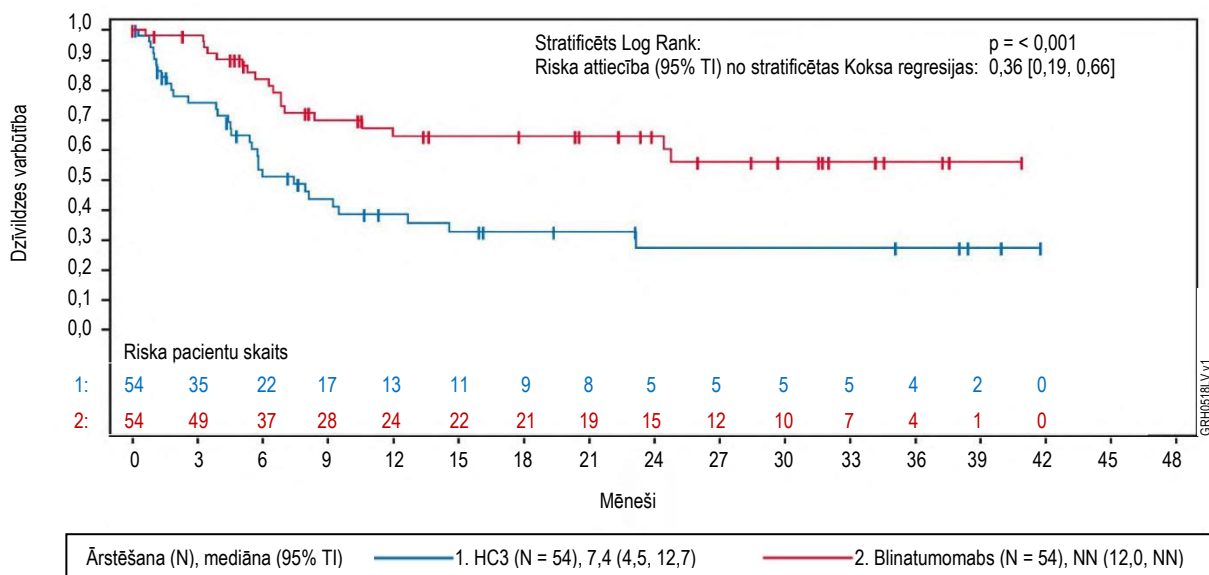
10. tabula. Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie raksturlielumi pētījumā 20120215

Raksturlielums	BLINCYTO (N = 54)	SA ķīmijterapija (N = 54)
Vecums, n (%)		
< 1 gads	0 (0,0)	0 (0,0)
1–9 gadi	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 –18 gadi	15 (27,8)	16 (29,6)
Vīrieši, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Rase, n (%)		
Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji	0 (0,0)	0 (0,0)
Āzijas	1 (1,9)	3 (5,6)
Melnā (jeb afroamerikāņi)	0 (0,0)	3 (5,6)
Havaju salu pamatiedzīvotāji un citu Klusā okeāna salu iedzīvotāji	0 (0,0)	0 (0,0)
Cita	3 (5,6)	5 (9,3)
Baltā	50 (92,6)	43 (79,6)
Ģenētisko anomāliju biežums un veids, n (%)		
Nav	34 (63,0)	29 (53,7)
Ir	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploiditāte	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploiditāte	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL, pārkārtota	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)
Cita	9 (16,7)	10 (18,5)
Ekstramedulāra saslimšana recidīva laikā, n (%)		
Nav	44 (81,5)	40 (74,1)
Ir	10 (18,5)	14 (25,9)

Raksturlielums	BLINCYTO (N = 54)	SA ķīmijterapija (N = 54)
Citomorfoloģija, n (%)		
Blasti < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blasti ≥ 5% un < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blasti ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Nav vērtējams	0 (0,0)	1 (1,9)
MAS PQR vērtība, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Laiks no diagnozes līdz recidīvam (mēneši), n (%)		
< 18 mēneši	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mēneši un ≤ 30 mēneši	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mēneši	3 (5,6)	4 (7,4)

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez notikumiem (event-free survival - EFS). Pētījumā tika pierādīts nozīmīgs EFS uzlabojums pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar BLINCYTO, salīdzinot ar SA konsolidācijas ķīmijterapiju. Ārstēšanas efekti apakšgrupās (piemēram, audzēja nasta/MAS statuss, laiks no diagnozes līdz recidīvam) bija kopumā atbilstoši vispārējās populācijas rādītājiem. Pētījumā 20120215 noteiktie primārās analīzes efektivitātes rezultāti apkopoti 3. attēlā un 11. tabulā.

3. attēls. Dzīvildzes bez notikumiem Kaplāna-Meijera līkne



TI = ticamības intervāls, AK3 = 3. augsta riska konsolidācija, N = pacientu skaits analīzes kopā, NN = nav nosakāms.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti pediatriem pacientiem ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	SA ķīmijterapija (N = 54)
Dzīvildze bez notikumiem^a		
Notikumi (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediāna, mēneši [95% TI]	NN ^b [12,0, NN ^b]	7,4 [4,5, 12,7]
Riska attiecība [95% TI] ^c	0,36 [0,19, 0,66]	
p-vērtība ^d	< 0,001	

	BLINCYTO (N = 54)	SA ķīmijterapija (N = 54)
Kopējā dzīvildze		
Nāves gadījumu skaits (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36 mēnešu vērtējums (%) [95% TI]	81,1 [65,5, 90,2]	55,8 [36,9, 71,0]
Riska attiecība [95% TI] ^{c, d}	0,43 [0,18, 1,01]	
p-vērtība ^{e, f}	0,047	
MAS atbilde^g		
MAS atbildes reakciju skaits, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% TI]	[77,8, 96,6]	[39,2, 68,6]
p-vērtība ^{f, i}	< 0,001	

Piezīme. Efektivitātes rezultāti no primārās analīzes (dati līdz 2019. gada 17. jūlijam)

^a EFS laiks tika aprēķināts no randomizācijas līdz recidīva datumam vai audzēja nastai ar $\geq 5\%$ un $< 25\%$ blastu pēc pilnīgas remisijas (PR), nespējai sasniegt PR ārstēšanas beigās, sekundārai malignitātei vai nāvei jebkura iemesla dēļ, lai kurš būtu pirmais.

^b NN = nav nosakāms

^c Pamatojoties uz stratificēta Kokska modeļa aprēķiniem.

^d Jaunā OS riska attiecība (dati līdz 2020. gada 14. septembrim) bija 0,33 (95% TI: no 0,15 līdz 0,72).

^e p-vērtība tika iegūta pēc stratificēta log-rank testa aprēķiniem.

^f Gala vērtības netika formāli noteiktas. p-vērtība netika pielāgota daudzveidībai.

^g Minimālās atlikušās slimības (MAS) atbildes reakcija tika definēta kā MAS, kas noteikta ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: pacientu skaits, kuri sasniedza MAS atbildes reakciju pēc pamata MAS $\geq 10^{-4}$ vai $< 10^{-4}$; n2: vērtēto pacientu skaits.

ⁱ p-vērtība tika noteikta, lietojot Kohrāna-Mantela-Henzela testu.

Mediānais kopējais EFS apsekošanas laiks bija 51,9 mēneši (95% TI: 47,2; 62,1). Pacientiem, kuri saņēma SA konsolidācijas ķīmijterapiju (HC3), pēc Kaplāna Meijera metodes noteiktā 36 mēnešu EFS bija 27,6% (95% TI: 16,2; 40,3), salīdzinot ar 63,3% (95% TI: 48,7; 74,8) pacientiem, kuri saņēma BLINCYTO, un riska attiecība (95% TI) bija 0,35 (0,20; 0,61).

Mediānais kopējais OS apsekošanas laiks bija 55,2 mēneši vispārējā populācijā, un ārstēšanas grupās tas bija līdzīgs. Pēc Kaplāna Meijera metodes noteiktais 36 mēnešu rādītājs bija 49,0% (95% TI: no 34,8 līdz 61,8) ķīmijterapijas (HC3) grupā un 80,8% (95% TI: no 67,3 līdz 89,2) BLINCYTO grupā, un riska attiecība (95% TI) bija 0,33 (0,16; 0,66). Mediānais laiks līdz transplantācijai bija 1,7 mēneši (diapazons: no 1 līdz 4 mēnešiem) HC3 grupā un 1,9 mēneši (diapazons: no 1 līdz 3 mēnešiem) BLINCYTO grupā.

BLINCYTO grupā tika ziņots par skaitliskā ziņā lielāku aloHCŠT sastopamību pēc sākotnējā stāvokļa, salīdzinot ar HC3 grupu; 82,5% no pacientiem (47 no 57) HC3 grupā un 94,4% no pacientiem (51 no 54) BLINCYTO grupā. HC3 grupā 39 no 57 pacientiem (68,4%) saņēma transplantu pilnīgas remisijas laikā, bet BLINCYTO grupā 51 no 54 pacientiem (94,4%) saņēma transplantu pilnīgas remisijas laikā.

100 dienas pēc transplantācijas mirstības rādītāji sasniedza 3,9% (95% TI: no 1,0 līdz 14,8) BLINCYTO grupā un 5,1% (95% TI: no 1,3 līdz 19,0) ķīmijterapijas (HC3) grupā. Pēc Kaplāna Meijera metodes noteiktais mediānais laiks līdz nāvei bija 1 558,0 dienas HC3 grupā (95% TI: 431,0 dienas; NN) un netika sasniegts blinatumomaba grupā (95% TI: NN; NN).

BLINCYTO drošums un efektivitāte ir arī noteikta atklātā, daudzcentru, vienas grupas pētījumā ar 93 pediatrikajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora ALL (otrais vai vēlāks recidīvs kaulu smadzenēs, jebkurš recidīvs kaulu smadzenēs pēc alogēna HCŠT, refraktārs pie citas ārstēšanas un arī ar $> 25\%$ blastu kaulu smadzenēs) (MT103-205). Pētījums sastāvēja no divām daļām: devu atklāšanas daļas, lai noteiktu atbilstošo devu shēmu, un tai sekojošas vienas grupas efektivitātes daļas, kurā izmantota šī shēma.

BLINCYTO ievadīja nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā. Pētījuma devu atklāšanas daļā tika novērtētas devas līdz pat 30 µg/m²/dienā. Pētījuma farmakokinētikas (FK) paplašināšanas un efektivitātes daļās 1. cikla laikā tika noteikta ieteicamā deva 5 µg/m²/dienā 1.–7. dienā un 15 µg/m²/dienā 8.–28. dienā, kā arī 15 µg/m²/dienā nākamo ciklu 1.–28. dienā. Nevēlamu blakusparādību gadījumā bija iespējama devas pielāgošana. Pacienti, kuriem bija atbildes reakcija uz BLINCYTO, bet vēlāk radās recidīvs, bija iespēja veikt atkārtotu ārstēšanu ar BLINCYTO.

Ārstētajā populācijā (devas atklāšanas, FK paplašināšanas un efektivitātes daļās) bija 70 pacienti, kuri saņēma vismaz 1 ieteicamās BLINCYTO devas infūziju; vidējais ārstēšanas ciklu skaits bija 1,5. Ārstēto pacientu mediānais vecums bija 8 gadi (diapazons: no 7 mēnešiem līdz 17 gadiem); 40 no 70 pacientiem (57,1%) pirms BLINCYTO saņemšanas bija veikta alogēna HCŠT, un 39 no 70 pacientiem (55,7%) bija refraktāra slimība. Lielākajai daļai pacientu bija liela audzēja slodze (≥ 50% leukēmisko blastu kaulu smadzenēs) sākotnējā stāvoklī, un mediānais kaulu smadzeņu blastu rādītājs bija 75,5%.

Divdesmit viens no 70 pacientiem (28,6%) sasniedza PR/PRh* pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā, un 17 no 20 gadījumiem (85%) tas notika 1. ārstēšanas cikla laikā. Četriem pacientiem tika sasniegts M1 kaulu smadzenēs, bet netika izpildīti PR vai PRh* perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās kritēriji. Vienpadsmit no 20 pacientiem (55%), kuri sasniedza PR/PRh*, saņēma alogēnu HCŠT. PR/PRh* pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, bija 40,0% (4/10); 2–6 gadus veciem pacientiem tas bija 30,0% (6/20); 7–17 gadus veciem pacientiem šis rādītājs bija 25,0% (10/40). Trīs pacienti, kuri bija jaunāki par 1 gadu, refraktāri iepriekšējā ārstēšanā un iepriekš nebija saņēmuši aloHCŠT, saņēma vienu BLINCYTO ciklu ar devu 5–15 µg/m²/dienā. Neviens no 3 pacientiem, kuri bija jaunāki par 1 gadu, nerasniedza PR/PRh*; 1 pacientam bija progresējoša slimība (OS 2,3 mēneši), bet 2 pacientiem nebija atbildes reakcijas (OS attiecīgi 1,1 mēnesis un 8,7 mēneši). Zīdaiņiem novēroto nevēlamo blakusparādību tipi bija līdzīgi kopējai pediatrikajai populācijai. Efektivitātes rezultātus skatīt 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes rezultāti < 18 gadus veciem pacientiem ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL (MT103-205)

	N = 70
PR ^a /PRh ^{*b} , n (%) [95% TI]	20 (28,6%) [18,4%–40,6%]
PR, n (%) [95% TI]	11 (15,7%) [8,1%–26,4%]
PRh [*] , n (%) [95% TI]	9 (12,9%) [6,1%–23,0%]
Pilnīga MAS atbildes reakcija PR/PRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95% TI]	11/20 (55,0%) [31,5–76,9]
PR, n1/n2 ^d (%) [95% TI]	6/11 (54,5%) [23,4–83,3]
PRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95% TI]	5/9 (55,6%) [21,2–86,3]
Mediānā dzīvildze bez recidīva ^e (RFS) ^e PR/PRh [*] [95% TI]	6,8 mēneši [2,2–12,0 mēneši]
Mediānā kopējā dzīvildze [95% TI]	7,5 mēneši [4,0–11,8 mēneši]
100 dienu mirstība pēc aloHCŠT ^f	
n/N (%), [95% TI]	1/6 (16,7%) [2,5%–72,7%]

^a PR tika definēta kā M1 kaulu smadzenēs (≤ 5% blastu kaulu smadzenēs), nav liecību par cirkulējošiem blastiem vai ekstramedulāro slimību, ir pilnīga perifērisko asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti > 100 000/mikrolitrā un absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [ANC] > 1 000/mikrolitrā) un nav recidīva 28 dienu laikā.

^b PRh* tika definēta kā M1 kaulu smadzenēs (≤ 5% blastu kaulu smadzenēs), nav liecību par cirkulējošiem blastiem vai ekstramedulāro slimību, ir daļēja perifēro asins šūnu skaita normalizēšanās (trombocīti > 50 000/mikrolitrā un ANC > 500/mikrolitrā) un nav recidīva 28 dienu laikā.

^c Pilnīga MAS atbildes reakcija: leukēmisku šūnu pazīmes nav nosakāmas ne ar PQR, ne plūsmas citometriju.

^d n1: to pacientu skaits, kuri sasniedza MAS atbildes reakciju un attiecīgo remisijas statusu; n2: to pacientu skaits, kuri sasniedza attiecīgo remisijas statusu. Viens PR/PRh* pacients, kuram bija atbildes reakcija, bet nebija datu par MAS, tika uzskatīts par tādu, kuram nav MAS atbildes reakcijas.

^e Recidīvs tika definēts kā hematoloģisks recidīvs (blastu skaits kaulu smadzenēs lielāks nekā 25% pēc PR) vai ekstramedulārs recidīvs.

^f Iekļauti tikai pacienti ar HCŠT PR/PRh* remisijas fāzē (pirms HCŠT nav lietoti pretleikēmijas līdzekļi).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pieaugušiem pacientiem blinatumomaba farmakokinētika ir lineāra devu robežās no 5 līdz 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$ (aptuveni līdzvērtīga 9-162 $\mu\text{g}/\text{dienā}$). Pēc nepārtrauktas intravenozas infūzijas līdzsvara stāvokļa koncentrācija serumā (Css) tika sasniegta dienas laikā un laika gaitā palika nemainīga. Css vidējās vērtības paaugstināšanās bija aptuveni proporcionāla devai pārbaudītajā devu diapazonā. Klīniskajās devās 9 $\mu\text{g}/\text{dienā}$ un 28 $\mu\text{g}/\text{dienā}$ recidivējošas vai refraktāras ALL ārstēšanai vidējā (SD) Css bija attiecīgi 228 (356) pg/ml un 616 (537) pg/ml. Blinatumomaba farmakokinētika pacientiem ar MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL bija līdzīga pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums (SD), pamatojoties uz terminālo fāzi (V_z), bija 4,35 (2,45) l pēc nepārtrauktas blinatumomaba intravenozas infūzijas.

Biotransformācija

Blinatumomaba metabolisma ceļš nav raksturots. Līdzīgi kā citām proteīnu zālēm, paredzams, ka blinatumomabs kataboliskā ceļā tiks sašķelts mazos peptīdos un aminoskābēs.

Eliminācija

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma blinatumomabu nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā, vērtējais vidējais (SD) sistēmiskais klīrenss bija 3,11 (2,98) l/stundā. Vidējais (SD) eliminācijas pusperiods bija 2,10 (1,41) stundas. Pārbaudītajās klīniskajās devās nenozīmīgs blinatumomaba daudzums tika izvadīts ar urīnu.

Ķermeņa virsmas laukums, dzimums un vecums

Populācijas farmakokinētikas analīze tika veikta, lai novērtētu demogrāfisko raksturlielumu ietekmi uz blinatumomaba farmakokinētikā. Rezultāti liecina, ka vecums (no 7 mēnešiem līdz 80 gadiem) un dzimums neietekmē blinatumomaba farmakokinētikā. Ķermeņa virsmas laukums (no 0,37 līdz 2,70 m^2) ietekmē blinatumomaba farmakokinētikā. Tomēr ietekme uz pieaugušajiem ir nenozīmīga, un devas noteikšana pēc ķermeņa virsmas laukuma tiek ieteikta pediatrikajai populācijai.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāli blinatumomaba farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Farmakokinētikas analīzē konstatēja aptuveni 2 reizes lielāku blinatumomaba klīrensa vidējo vērtību atšķirību pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un normālu nieru darbību. Tomēr tika konstatēta augsta starppacientu mainība (CV% līdz 96,8%), un klīrensa vērtības pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pamatā bija diapazonā, kas novērots pacientiem ar normālu nieru darbību; klīniski nozīmīga nieru darbības ietekme uz klīnisko iznākumu nav paredzama.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli blinatumomaba farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Lai izvērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz blinatumomaba klīrensu, izmantoja sākotnējā stāvokļa ALAT un ASAT līmeni. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka nav saistības starp ALAT vai ASAT līmeni un blinatumomaba klīrensu.

Pediatriskā populācija

Pediatriskajiem pacientiem ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL blinatumomaba farmakokinētika ir lineāra devu robežās no 5 līdz 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$. Pie ieteicamajām devām 5 un 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$ vidējās (SD) līdzsvara stāvokļa koncentrācijas (C_{ss}) vērtības bija attiecīgi 162 (179) un 533 (392) pg/ml. Vērtētais vidējais (SD) izkļiedes tilpums (V_z), klīrenss (CL) un terminālais pusperiods ($t_{1/2,z}$) bija attiecīgi 3,91 (3,36) l/m^2 , 1,88 (1,90) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ un 2,19 (1,53) stundas.

Blinatumomaba farmakokinētika pacientiem ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku noteiktā vidējā (SN) C_{ss} pie 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dienā}$ un CL bija attiecīgi 921 (1 010) pg/ml un 0,988 (0,450) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$; novērotās vērtības netiek uzskatītas par klīniski atšķirīgām no vērtībām pacientiem ar B šūnu prekursora recidivējošu vai refraktāru ALL. Izkļiedes tilpumu un pusperiodu nevarēja noteikt.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi, kas veikti ar blinatumomabu un peļu surogātu, atklāja paredzamo farmakoloģisko iedarbību (ieskaitot citokīnu atbrīvošanos, leukocītu skaita samazināšanos, B šūnu izsīkumu, T šūnu skaita samazināšanos, samazinātu limfoido audu šūnu piesātinājumu). Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar blinatumomabu nav veikti. Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm peļu surogāts ierobežotā apjomā šķērsoja placentu (augļa/mātes seruma koncentrācijas attiecība < 1%) un neinducēja embriofetālu toksicitāti vai teratogenitāti. Gaidāmo B un T šūnu skaita samazināšanos novēroja grūsnām pelēm, bet hematoloģiskā ietekme uz augli netika izvērtēta. Pētījumi, lai izvērtētu ar ārstēšanu saistīto ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Ietekmes uz vīrišķajiem un sievišķajiem reproduktīvajiem orgāniem toksicitātes pētījumos ar peļu surogātu nebija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Citronskābes monohidrāts (E330)
Trehalozes dihidrāts
Lizīna hidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

Šķīdums (stabilizators)

Citronskābes monohidrāts (E330)
Lizīna hidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

5 gadi.

Sagatavotais šķīdums

Šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, vai 4 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 27 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāatšķaida nekavējoties, ja vien šī sagatavošanas metode nepieļauj mikrobioloģiskā piesārņojuma riskus. Ja tas netiek atšķaidīts nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Atšķaidīts šķīdums (sagatavots infūzijas maiss):

Šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 10 dienas, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, vai 96 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 27 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotie infūzijas maiši ir jāizlieto nekavējoties. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C);

Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrs BLINCYTO iepakojums satur 1 flakonu ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un 1 flakonu ar šķīdumu (stabilizatoru):

- 38,5 mikrogrami blinatumomaba pulvera flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra gumija), plombu (alumīnijs) un noņemamu vāciņu un
- 10 ml šķīduma flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra gumija), plombu (alumīnijs) un noņemamu vāciņu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Aseptiska pagatavošana

Infūzijas pagatavošanas laikā jānodrošina aseptiska rīkošanās. BLINCYTO pagatavošana:

- jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu;
- jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.

Lai samazinātu zāļu lietošanas kļūdas (ieskaitot nepilnīgu devu un pārdozēšanu), ļoti svarīgi ir rūpīgi ievērot šajā apakšpunktā sniegtos norādījumus par pagatavošanu un ievadīšanu.

Citi norādījumi

- BLINCYTO ir saderīgs ar poliolefīna, PVH ne-dietilheksilftalāta (ne-DEHF) vai etilvinilacetāta (EVA) infūziju maisiem/sūkņa kasetēm.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli infūzijas beigās ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Infūziju šķīduma pagatavošana

Šie piederumi arī ir nepieciešami, bet **nav** iekļauti iepakojumā:

- sterilas vienreizējas lietošanas šļirces;
- 21.–23. izmēra adata(-s) (ieteicams);
- ūdens injekcijām;
- infūzijas maiss ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām;
 - lai samazinātu aseptisku šķīduma pārļiešanu skaitu, izmantojiet 250 ml iepriekš piepildītu infūzijas maisu. **BLINCYTO devas aprēķini pamatojas uz parasto virstilpumu no 265 līdz 275 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām;**
 - izmantojiet tikai poliolefīna, PVH ne-dietilheksilftalāta (ne-DEHF) vai etilvinilacetāta (EVA) infūzijas maisus/sūkņa kasetes.
- poliolefīna, PVH ne-DEHF vai EVA intravenozās caurulītes ar sterilu, apirogēnu, zemas proteīnu saistīšanas spējas 0,2 μm sistēmas filtru;
 - pārļiecinieties, ka caurulītes ir saderīgas ar infūzijas sūkni.

Sagatavojiet BLINCYTO, izmantojot ūdeni injekcijām. Nesagatavojiet BLINCYTO flakonus ar šķīdumu (stabilizatoru).

Intravenozās līnijas piepildīšanai izmantojiet tikai GATAVO sagatavoto BLINCYTO šķīdumu infūzijām no infūzijas maisa. Nepiepildiet ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

BLINCYTO sagatavošana

1. Aprēķiniet nepieciešamo BLINCYTO flakonu daudzumu devai un infūzijas ilgumu.
2. Izmantojot šļirci, sagatavojiet katru flakonu ar BLINCYTO pulveri koncentrāta pagatavošanai, izmantojot 3 ml ūdeni injekcijām. Virziet ūdeni gar BLINCYTO flakona sieniņām, nevis tieši uz liofilizētā pulvera.
 - **Nesagatavojiet BLINCYTO pulveri koncentrāta pagatavošanai ar šķīdumu (stabilizatoru).**
 - Pulverim koncentrāta pagatavošanai pievienojot ūdeni injekcijām, veidojas kopējais tilpums 3,08 ml ar BLINCYTO beigu koncentrāciju 12,5 μg/ml.
3. Uzmanīgi pavirpiniet saturu, lai izvairītos no pārmērīgas putošanās.
 - **Nekratiet.**
4. Vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu sagatavošanas laikā un pirms infūzijas, vai tajā nav neizšķīdušu daļiņu un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Iegūtajam šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam vai iedzeltenam.
 - **Nelietojiet, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir nogulsnes.**

BLINCYTO infūzijasmaisa sagatavošana

Pārbaudiet parakstīto devu un infūzijas ilgumu katram BLINCYTO infūziju maisam. Lai samazinātu kļūdu iespēju, **izmantojiet tilpumus, kas norādīti 13. un 14. tabulā BLINCYTO infūzijas maisa sagatavošanai.**

- 13. tabula ir paredzēta pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 45 kg.
 - 14. tabula ir paredzēta pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg.
1. Izmantojiet iepriekš ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām piepildītu infūzijas maisu, kas parasti satur kopējo tilpumu no 265 līdz 275 ml.

2. Lai pārklātu infūzijas maisa iekšējās virsmas, izmantojot vienreizējas lietošanas šļirci, aseptiski pārnesiet 5,5 ml šķīduma (stabilizatora) infūzijas maisā. Uzmaniģi sajauciet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās. Izmetiet atlikušo šķīdumu (stabilizatoru).
3. Izmantojot šļirci, aseptiski pārnesiet nepieciešamo sagatavotā BLINCYTO šķīduma daudzumu infūzijas maisā, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (stabilizatoru). Uzmaniģi sajauciet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 45 kg, nepieciešamo sagatavotā BLINCYTO šķīduma tilpumu skatīt 13. tabulā.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg (pēc KVL noteikta deva), nepieciešamo sagatavotā BLINCYTO šķīduma tilpumu skatīt 14. tabulā.
 - Izmetiet flakonu ar jebkādu neizmantoto sagatavoto BLINCYTO šķīdumu.
4. Aseptiskos apstākļos pievienojiet intravenozo caurulīti infūzijas maisam ar sterilu 0,2 mikronu līnijas filtru. Pārlicinieties, ka intravenozās caurulītes ir saderīgas ar infūzijas sūkni.
5. Izspiediet gaisu no infūzijas maisa. Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat infūzijas sūkni ambulatori.
6. **Piepildiet intravenozās infūzijas sistēmu tikai ar GATAVO sagatavoto BLINCYTO šķīdumu infūzijām no infūzijas maisa.**
7. Uzglabājiet ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā, ja netiek lietots nekavējoties.

13. tabula. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 45 kg: infūzijas maisam pievienojamais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, šķīduma (stabilizatora) un sagatavotā BLINCYTO tilpums

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)			250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)			5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	Sagatavotais BLINCYTO	
			Tilpums	Flakoni
24 stundas	9 µg/dienā	10 ml/stundā	0,83 ml	1
	28 µg/dienā	10 ml/stundā	2,6 ml	1
48 stundas	9 µg/dienā	5 ml/stundā	1,7 ml	1
	28 µg/dienā	5 ml/stundā	5,2 ml	2
72 stundas	9 µg/dienā	3,3 ml/stundā	2,5 ml	1
	28 µg/dienā	3,3 ml/stundā	8 ml	3
96 stundas	9 µg/dienā	2,5 ml/stundā	3,3 ml	2
	28 µg/dienā	2,5 ml/stundā	10,7 ml	4

14. tabula. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg: infūzijas maisam pievienojamais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, šķīduma (stabilizatora) un sagatavotā BLINCYTO tilpums

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	KVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
24 stundas	5 μg/m ² /dienā	10 ml/stundā	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 stundas	15 μg/m ² /dienā	10 ml/stundā	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			

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	KVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
48 stundas	5 μg/m ² /dienā	5 ml/stundā	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 stundas	15 μg/m ² /dienā	5 ml/stundā	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

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	KVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
72 stundas	5 µg/m ² /dienā	3,3 ml/stundā	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 stundas	15 µg/m ² /dienā	3,3 ml/stundā	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

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	ĶVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
96 stundas	5 µg/m ² /dienā	2,5 ml/stundā	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 stundas	15 µg/m ² /dienā	2,5 ml/stundā	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

ĶVL = ķermeņa virsmas laukums

*BLINCYTO ievadīšanas drošums, ja ĶVL ir mazāks par 0,4 m², nav noteikts.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1047/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 23. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 9. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
ASV

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms BLINCYTO tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī ražošanas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikāciju ar plašsaziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidus un citus programmas aspektus.

Izglītojošās programmas nolūks ir informēt par nozīmīgiem riskiem, kas saistīti ar BLINCYTO, proti, zāļu lietošanas kļūdām un neiroloģiskiem notikumiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur BLINCYTO tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem/aprūpētajiem, kuri varētu parakstīt, izsniegt un lietot BLINCYTO, tiek nodrošināti šādi izglītojošo materiālu komplekti:

- izglītojošie materiāli ārstiem,
- izglītojošie materiāli farmaceitiem,
- izglītojošie materiāli medmāsām,
- izglītojošie materiāli pacientiem/aprūpētajiem,
- pacienta kartīte.

Izglītojošajiem materiāliem ārstiem jā satur:

1. Saite uz **zāļu aprakstu (ZA)**
2. **Buklets ārstiem**, kam jā satur šādi pamatelementi:
 - informācija par zāļu nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu;
 - būtiska informācija par ārstēšanu ar BLINCYTO, ievadīšanas veidu un devām, hospitalizācijas ilgumu, ārstēšanas pārtraukšanu un/vai pilnīga apturēšanu;
 - pieprasījums nodrošināt izglītojošus materiālus farmaceitiem, medmāsām un pacientiem/aprūpētajiem;
 - pieprasījums konsultēt pacientu un nodrošināt izglītojošus materiālus pacientiem/aprūpētajiem.

Zāļu lietošanas kļūdas (ZLK)

- Būtiska informācija par zāļu lietošanas kļūdām, kas novērotas, lietojot BLINCYTO.

Neiroloģiski notikumi

- Būtiska informācija par neiroloģiskiem notikumiem, kas novēroti, lietojot BLINCYTO, un neirotoksicitātes pārvaldību.
- Ieteikums novērot pacientus, vai nerodas neirotoksicitātes pazīmes un simptomi.

Pacienta konsultēšana

- Būtiska informācija, kas jāsniedz pacientiem konsultēšanas laikā, proti, ieteikums pacientiem:
 - nevadīt transportlīdzekli BLINCYTO lietošanas laikā;
 - kā samazināt ZLK risku, lietojot infūzijas sūkni;
 - sazināties ar ārstējošo ārstu/medmāsu, ja tiek novēroti neiroloģiski simptomi vai problēmas ar infūzijas sūkni.

Izglītojošajiem materiāliem farmaceitiem jāsaturo:

1. Saite uz **zāļu aprakstu (ZA)**
2. **Buklets farmaceitiem**, kam jāsaturo šādi pamatelementi:
 - informācija par zāļu nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu;
 - būtiska informācija par zāļu lietošanas kļūdām, kas novērotas, lietojot BLINCYTO, un saistībā ar BLINCYTO devām;
 - būtiska informācija par BLINCYTO infūziju šķīduma intravenozai ievadīšanai sagatavošanas un pagatavošanas procedūrām aseptiskos apstākļos, izmantojot aseptiskas metodes.

Izglītojošajiem materiāliem medmāsām jāsaturo:

1. Saite uz **zāļu aprakstu (ZA)**
2. **Buklets medmāsām**, kas satur šādus pamatelementus:
 - informācija par zāļu nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu;
 - BLINCYTO raksturīgo ievadīšanas procedūru apraksts;
 - būtiska informācija par neiroloģiskiem notikumiem, pacientu neiroloģisko notikumu agrīno pazīmju un simptomu novērošanu un ārstēšanu;
 - būtiska informācija par zāļu lietošanas kļūdām, kas novērotas, lietojot BLINCYTO;
 - būtiska informācija, kas jāsniedz pacientiem konsultēšanas laikā, proti, ieteikums pacientiem:
 - nevadīt transportlīdzekli, kamēr tie saņem BLINCYTO;
 - kā samazināt ZLK risku, lietojot infūzijas sūkni;
 - sazināties ar ārstējošo ārstu/medmāsu, ja tiek novēroti neiroloģiski simptomi vai problēmas ar infūzijas sūkni.

Izglītojošajiem materiāliem pacientiem (ieskaitot aprūpētājus) jāsaturo:

1. **Pacienta informācijas buklets**, tai skaitā šādi pamatelementi:
 - informācija par zāļu nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu;
 - BLINCYTO ievadīšanas procedūru apraksts un informācija par to, kā samazināt ZLK risku, lietojot infūzijas sūkni;
 - neiroloģisko notikumu galveno pazīmju un/vai simptomu apraksts un ārstējošā ārsta vai medmāsas steidzamas informēšanas nozīmīgums, gadījumā, ja rodas simptomi;
 - ieteikums pacientiem nevadīt transportlīdzekli, kamēr tie saņem BLINCYTO.
2. Saite uz **lietošanas instrukciju**

Pacienta kartītei jāsaturo:

- brīdinājuma informācija VAS, kuri var jebkurā brīdī ārstēt pacientu, ieskaitot neatliekamos gadījumos, ka pacients lieto BLINCYTO;
- BLINCYTO parakstītāja kontaktinformācija;
- BLINCYTO ārstēšanas sākuma datums;
- informācija par gadījumiem, kad jāsaazinās ar ārstu vai medmāsu;
- informācija par zāļu nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): pētījums 20150136: blinatumomaba drošuma un efektivitātes, izmantošanas un ārstēšanas prakses novērojuma pētījums*.	2025. gada 1. ceturksnis

* Pētījuma protokolu jāizstrādā un jānodod Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) izskatīšanai 2 mēnešu laikā pēc ES Komisijas lēmuma.

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): pētījums 20180130: novērojuma pētījums, lai tālāk raksturotu BLINCYTO ilgtermiņa drošumu, tostarp attīstības aspektus, HCŠT un sekundārus ļaundabīgus audzējus pediatriskiem pacientiem ar B šūnu prekursora ALL, kuri ārstēti ar blinatumomabu vai ķīmijterapiju un kuriem pēc tam veikta transplantācija.*	2038. gada 4. ceturksnis

* Pētījuma protokolu jāizstrādā un jānodod Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) izskatīšanai 3 mēnešu laikā pēc ES Komisijas lēmuma.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BLINCYTO 38,5 mikrogrami pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai
blinatumomabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 38,5 mikrogramus blinatumomaba.
Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām katrs flakons satur 12,5 mikrogramus/ml blinatumomaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: citronskābes monohidrāts (E330), trehalozes dihidrāts, lizīna hidrochlorīds, polisorbāts 80 (E433) un nātrijs hidroksīds.
Šķīdums (stabilizators): citronskābes monohidrāts (E330), lizīna hidrochlorīds, polisorbāts 80 (E433), nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.
Skatīt lietošanas instrukciju sīkākai informācijai.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 pulvera flakons.
1 šķīduma (stabilizators) flakons. Pievienot tikai nātrijs hlorīda infūzijas maisam.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratiet sagatavoto šķīdumu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1047/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PULVERA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

BLINCYTO 38,5 µg pulveris koncentrātam
blinatumomabum
i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĶĪDUMA (STABILIZATORS) FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Šķīdums (stabilizators).
BLINCYTO

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml

6. CITA

Pievienot tikai nātrija hlorīda infūzijas maisam.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

BLINCYTO 38,5 mikrogrami pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai *blinatumomabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums arī šādus izglītojošos materiālus:
 - izglītojošo bukletu pacientiem un aprūpētājiem, kurā iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas jums jāzina pirms BLINCYTO saņemšanas un ārstēšanās laikā ar BLINCYTO;
 - pacienta kartīti ar Jūsu medicīniskās komandas kontaktinformāciju un informāciju, kādos gadījumos jāsazinās ar ārstu vai medmāsu. Šī pacienta kartīte vienmēr jānēsā līdzi.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet Jūsu ārstam, farmaceitam vai medmāsu.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir BLINCYTO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BLINCYTO lietošanas
3. Kā lietot BLINCYTO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BLINCYTO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BLINCYTO un kādam nolūkam to lieto

BLINCYTO aktīvā viela ir blinatumomabs. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par pretaudzēju līdzekļiem un kuru mērķis ir vēža šūnas.

BLINCYTO lieto pieaugušajiem akūtas limfocitozes ārstēšanai. Akūta limfocitoze ir asins vēzis, kura gadījumā noteikta veida baltās asins šūnas, ko sauc par "B limfocītiem" nekontrolēti aug. Šīs zāles darbojas, ļaujot Jūsu imūnajai sistēmai uzbrukt šīm patoloģiskajām baltajām asins vēža šūnām un tās iznīcināt. BLINCYTO lieto, kad akūta limfocitoze ir atgriezies vai tai nav bijusi atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu (tekstā minēta kā recidivējoša/refraktāra akūta limfocitoze).

To lieto arī pieaugušiem pacientiem ar akūtu limfocitozi, kuriem pēc iepriekšējās ārstēšanas joprojām ir palicis neliels skaits vēža šūnu (tekstā minēta kā minimālā atlikusi slimība).

BLINCYTO izmanto bērnu (≥ 1 g.v.), pusaudžu un jauniešu ar akūtu limfocitozi (ALL) ārstēšanai, ja iepriekšējā ārstēšana nav iedarbojusies vai ir pārtraukusi iedarboties.

2. Kas Jums jāzina pirms BLINCYTO lietošanas

Nelietojiet BLINCYTO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret blinatumomabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms BLINCYTO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums. BLINCYTO var būt Jums nepiemērots:

- ja Jums jebkad bijuši neiroloģiski traucējumi, piemēram, raustīšanās (vai trīce), patoloģiskas sajūtas, krampji, atmiņas zudums, apjukums, dezorientācija, līdzsvara zudums vai apgrūtināta runāšana. Ja Jums joprojām ir aktīvi neiroloģiski traucējumi vai stāvokļi, pastāstiet to savam ārstam. Ja leikoze ir izplatījusies uz Jūsu smadzenēm un/vai muguras smadzenēm, ārstam sākumā var būt nepieciešams ārstēt šos simptomus, pirms uzsākt ārstēšanu ar BLINCYTO. Ārsts veiks izmeklējumus Jūsu nervu sistēmas stāvokļa novērtēšanai un izlems, vai Jums jāsaņem BLINCYTO. Ārstam var nākties īpaši rūpēties par Jums ārstēšanas ar BLINCYTO laikā;
- ja Jums ir aktīva infekcija;
- ja Jums kādreiz bijusi infūzijas reakcija pēc iepriekšējas BLINCYTO lietošanas. Simptomi var būt sēkšana, piesarkums, sejas pietūkums, apgrūtināta elpošana, zems vai augsts asinsspiediens;
- Ja Jūs domājat, ka tuvākajā nākotnē Jums var būt nepieciešamas jebkādas vakcinācijas, ieskaitot ceļošanai nepieciešamās. Dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt divu nedēļu laikā pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā vai arī nākamajos mēnešos pēc tam, kad Jūs esat saņēmis ārstēšanu ar BLINCYTO. Ārsts pārbaudīs, vai Jums ir nepieciešama vakcinācija.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir kāda no šādām reakcijām, saņemot BLINCYTO, jo tās var būt jāārstē vai jāpielāgo Jūsu deva:

- ja Jums ir krampji, apgrūtināta runāšana vai neskaidra runa, apjukums un dezorientācija, vai līdzsvara zudums;
- ja Jums attīstās drebuļi vai trīcēšana, vai Jums ir siltuma sajūta; Jums jāizmēra temperatūra, jo Jums var būt drudzis – tie var būt infekcijas simptomi;
- ja Jums attīstās reakcija jebkurā brīdī infūzijas laikā, tai skaitā reibonis, gēbšanas sajūta, slikta dūša, sejas pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai izsitumi;
- ja Jums ir smagas un pastāvīgas sāpes vēderā ar vai bez sliktas dūšas un vemšanas, jo tās var būt simptomi nopietnam un potenciāli letālam stāvoklim, kas pazīstams kā pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums).

Ārsts vai medmāsa uzraudzīs, vai Jums nerodas šo reakciju pazīmes un simptomi.

Nekavējoties pastāstiet Jūsu ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums iestājas grūtniecība, kamēr saņemat BLINCYTO. Ārsts pārrunās ar Jums piesardzības pasākumus, vakcinējot Jūsu mazuli.

Pirms katra BLINCYTO infūzijas cikla Jūs saņemsiet zāles, lai samazinātu potenciāli dzīvībai bīstamu komplikāciju, kas pazīstama kā audzēja sabrukšanas sindroms un kuru izraisa ķīmiski traucējumi asinīs, kas rodas sadaloties vai mirstot vēža šūnām. Jums var parakstīt arī zāles drudža mazināšanai.

Ārstēšanas laikā, īpaši pirmajās dienās pēc ārstēšanas sākšanas, Jums var būt izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija), izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās ar drudzi (febrila neitropēnija), paaugstināts aknu enzīmu līmenis vai paaugstināts urīnskābes līmenis. Jūsu ārsts veiks regulāras asins analīzes, lai kontrolētu Jūsu asinsainu ārstēšanas laikā ar BLINCYTO.

Bērni un pusaudži

BLINCYTO nedrīkst lietot bērniem līdz 1 gada vecumam.

Citas zāles un BLINCYTO

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 48 stundas pēc pēdējās ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcija. Konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Grūtniecība

BLINCYTO iedarbība uz grūtniecēm nav zināma, bet, pamatojoties uz tā darbības mehānismu, BLINCYTO var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Jūs nedrīkstat lietot BLINCYTO grūtniecības laikā, ja vien Jūsu ārsts nedomā, ka tās Jums ir labākās zāles.

Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas ar BLINCYTO laikā, lūdzu, informējiet savu ārstu vai medmāsu. Ārsts pārrunās ar Jums piesardzības pasākumus, vakcinējot Jūsu mazuli.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un vismaz 48 stundas pēc pēdējās ārstēšanas. Nav zināms, vai BLINCYTO izdalās mātes pienā, bet risku zīdainim nevar izslēgt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus, neapkalpojiet mehānismus un neiesaistieties bīstamās aktivitātēs, kamēr Jums tiek dots BLINCYTO. BLINCYTO var izraisīt tādas neiroloģiskus traucējumus kā reiboni, krampjus, apjukumu, koordinācijas un līdzsvara traucējumus.

BLINCYTO satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā 24 stundu infūzijas laikā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturēšanas”.

3. Kā lietot BLINCYTO

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā BLINCYTO tiek ievadīts

BLINCYTO Jums ievadīs vēnā (intravenozi) nepārtraukti 4 nedēļas, izmantojot infūzijas sūkni (tas ir 1 ārstēšanas cikls). Tad būs 2 nedēļu pārtraukums, kad Jums netiks ievadīta infūzija. Infūzijas katetrs paliks Jums pievienots visu laiku katrā Jūsu ārstēšanas ciklā.

Parasti BLINCYTO ievada 2 ārstēšanas ciklus. Ja Jums ir recidivējoša/refraktāra akūta limfocitāze, vai 1 ārstēšanas ciklu, ja Jums ir minimāla atlikusi akūtā limfocitāze. Ja Jums būs atbildes reakcija uz šo ārstēšanu, ārsts var izlemt Jums dot līdz 3 papildu ārstēšanas ciklus. Ārstēšanas ciklu skaits un deva būs atkarīga no tā, kā Jūs panesat BLINCYTO un kāda ir Jūsu atbildes reakcija. Ārsts apspriedīs ar Jums ārstēšanas ilgumu. Pediatriki pacienti ar akūtās limfocitāzes pirmo recidīvu ar augstu recidīva risku saņems 1 ārstēšanas ciklu ar BLINCYTO. Ārstēšanu var arī pārtraukt atkarībā no tā, kā Jūs panesat BLINCYTO.

Ja Jums ir recidivējoša/refraktāra akūta limfoleikoze, ieteicams pirmās 9 ārstēšanas dienas un pirmās 2 dienas otrajā ciklā zāles ievadīt slimnīcā vai klīnikā pretvēža zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta vai medmāsas uzraudzībā.

Ja Jums ir minimāla atlikusī akūtā limfoleikoze, ieteicams ārstēšanas pirmo 3 dienu laikā un turpmāko ārstēšanas ciklu pirmo 2 dienu laikā zāles ievadīt slimnīcā vai klīnikā pretvēža zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta vai medmāsas uzraudzībā,

Pediatriem pacientiem ar akūtās limfoleikozes pirmo recidīvu ar augstu recidīva risku ieteicams ārstēšanas ar BLINCYTO pirmo 3 dienu laikā zāles ievadīt slimnīcā vai klīnikā pretvēža zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta vai medmāsas uzraudzībā.

Ja Jums ir vai ir bijuši neiroloģiski traucējumi, ieteicams pirmās 14 ārstēšanas dienas zāles ievadīt slimnīcā vai klīnikā. Ārsts apspriedīs ar Jums, vai Jūs varat turpināt ārstēšanu mājās pēc sākotnējās atrašanās slimnīcā. Ārstēšanas laikā var būt nepieciešama infūzijas maisa maiņa, kas jāveic medmāsai.

Ārsts noteiks, kad Jums jāmaina BLINCYTO infūzijas maiss, kas var būt katru dienu vai ik pēc 4 dienām. Infūzijas ātrums var būt ātrāks vai lēnāks atkarībā no tā, cik bieži tiek mainīts infūzijas maiss.

Jūsu pirmais cikls

Ja Jums ir recidivējoša/refraktāra akūta limfoleikoze un Jūsu ķermeņa masa ir vienāda ar 45 kilogramiem vai lielāka, ieteicamā sākotnējā deva Jūsu pirmā ārstēšanas cikla 1. nedēļā ir 9 mikrogrami dienā. Ārsts var izlemt palielināt devu līdz 28 mikrogramiem dienā Jūsu ārstēšanas 2., 3. un 4. nedēļā.

Ja jūsu ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kilogrami, ieteicamā sākotnējā deva Jūsu pirmajā ārstēšanas ciklā tiks noteikta atbilstoši Jūsu ķermeņa masai un garumam. Ārsts var izlemt palielināt devu Jūsu ārstēšanas 2., 3. un 4. nedēļā.

Ja Jums ir minimāla atlikusī akūtā limfoleikoze, Jūsu BLINCYTO deva pirmā cikla laikā būs 28 mikrogrami dienā.

Ja Jūs esat pediatriksais pacients ar akūtās limfoleikozes pirmo recidīvu ar augstu recidīva risku un Jūsu ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kilogrami, ieteicamā deva 1 ārstēšanas ciklam tiks aprēķināta, ņemot vērā Jūsu svaru un augumu. Ja Jūsu ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 45 kilogramiem, BLINCYTO deva ir 28 mikrogrami dienā 1 ārstēšanas ciklā.

Nākamais ārstēšanas cikls

Ja ārsts izlems, ka Jums jādod vairāk BLINCYTO ārstēšanas ciklu, un Jūsu ķermeņa masa ir vienāda ar 45 kilogramiem vai lielāka, Jūsu infūzijas sūknis tiks iestatīts, lai infūzijas veidā ievadītu 28 mikrogramu lielu dienas devu.

Ja ārsts izlems, ka Jums jādod vairāk BLINCYTO ārstēšanas ciklu, un Jūsu ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kilogrami, Jūsu infūzijas sūknis tiks iestatīts, lai infūzijas veidā ievadītu devu atbilstoši Jūsu ķermeņa masai un garumam.

Zāles, kuras parakstīs pirms katra BLINCYTO cikla

Pirms ārstēšanas ar BLINCYTO Jūs saņemsiet citas zāles (premedikācijas zāles), lai palīdzētu mazināt infūzijas reakcijas un citas iespējamās blakusparādības. Tās var ietvert kortikosteroīdus (piemēram, deksametazonu).

Infūzijas katetrs

Ja Jums ir ievietots infūzijas katetrs, ļoti svarīgi ir saglabāt vietu ap katetru tīru; citādi Jūs varat iegūt infekciju. Ārsts vai medmāsa parādīs, kā rūpēties par katetra vietu.

Infūzijas sūknis un intravenozās caurules

Neregulējiet sūkņa iestatījumus, pat tad, ja ir radusies problēma vai skan infūzijas sūkņa trauksmes signāls. Jebkuras infūzijas sūkņa iestatījumu izmaiņas var izraisīt zāļu devas palielināšanos vai samazināšanos.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu, ja:

- rodas problēmas ar infūzijas sūkni vai atskan infūzijas sūkņa trauksmes signāls;
- infūzijas maiss iztukšojas pirms plānotās maisa nomaiņas;
- infūzijas sūknis pēkšņi apstājas. Necentieties pats ieslēgt no jauna infūzijas sūknī.

Ārsts vai medmāsa Jums ieteiks, kā veikt Jūsu ikdienas aktivitātes ar infūzijas sūkni. Ja Jums rodas jautājumi, sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām vai to kombinācija:

- drebuļi, trīcēšana, drudzis, paātrināts sirds ritms, pazemināts asinsspiediens, muskuļu sāpes, nogurums, klepus, apgrūtināta elpošana, apjukums, apsārtums, pietūkums vai izdalījumi skartajā apvidū vai infūzijas sistēmas vietā – tās var būt infekcijas pazīmes;
- neiroloģiski traucējumi: drebuļi (vai trīce), apjukums, smadzeņu darbības traucējumi (encefalopātija), saziņas grūtības (afāzija), krampji (krampju lēkmes);
- drudzis, pietūkums, drebuļi, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens un šķidrums plaušās, kas var kļūt par smagu stāvokli – tās var būt tā sauktā citokīnu atbrīvošanās sindroma pazīmes;
- ja Jums ir smagas un pastāvīgas sāpes vēderā ar vai bez sliktas dūšas un vemšanas, jo tās var būt simptomi nopietnam un potenciāli letālam stāvoklim, kas pazīstams kā pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums).

Ārstēšana ar BLINCYTO var izraisīt noteiktu balto asins šūnu līmeņa pazemināšanos ar vai bez drudža (febrila neitropēnija vai neitropēnija) vai var izraisīt kālija, urīnskābes un fosfātu līmeņa paaugstināšanos asinīs un kalcija līmeņa pazemināšanos asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms). Ārstēšanas ar BLINCYTO laikā ārsts regulāri veiks Jums asins analīzes.

Citas blakusparādības ietver:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas asinīs, tai skaitā baktēriju, vīrusu vai cita veida infekcijas;
- noteiktu balto asins šūnu skaita samazināšanās ar vai bez drudža ((febrila) neitropēnija, leukopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits;
- drudzis, pietūkums, drebuļi, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens un šķidrums plaušās, kas var kļūt smagas (citokīnu atbrīvošanās sindroms);
- bezmiegs;
- galvassāpes, trīsas (vai trīce);
- ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- zems asinsspiediens;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);

- klepus;
- nelabums, caureja, vemšana, aizcietējums, sāpes vēdera dobumā;
- izsitumi;
- muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs;
- drudzis (pireksija), sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (tūska), drebuļi;
- zems antivielu, kas palīdz imūnsistēmai cīnīties ar infekciju un ko sauc par imūnglobulīniem, līmenis (pazemināts imūnglobulīnu līmenis);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, GGT);
- reakcijas, kas saistītas ar infūziju, var ietvert sēkšanu, pietvīkumu, sejas pietvīkumu, apgrūtinātu elpošanu, pazeminātu vai paaugstinātu asinsspiedienu.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietna infekcija, kas var izraisīt orgāna mazspēju, šoku vai var būt letāla (sepsē);
- plaušu infekcija (pneimonijs);
- sēnīšu infekcija;
- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze), noteiktu balto asins šūnu skaita samazināšanās (limfopēnija);
- alerģiska reakcija;
- komplikācijas, kas rodas pēc vēža ārstēšanas un izraisa paaugstinātu kālija, urīnskābes un fosfātu līmeni asinīs un pazeminātu kalcija līmeni asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- apjukums, dezorientācija;
- smadzeņu darbības traucējumi (encefalopātija), tādi kā saziņas grūtības (afāzija), tirpšanas sajūta ādā (parestēzija), krampji, apgrūtināta domāšana, atmiņas traucējumi, grūtības kontrolēt kustības (ataksija);
- miegainība (somnia), nejutīgums, reibonis;
- nervu traucējumi, kas skar galvu un kaklu, tādi kā redzes traucējumi, acs plakstiņa noslīdējums un/vai muskuļu noslīdējums sejas vienā pusē, dzirdes traucējumi vai rīšanas grūtības (galvaskausa nervu traucējumi);
- sēkšana vai apgrūtināta elpošana (aizdusa), elpas trūkums (elpošanas mazspēja);
- pietvīkums;
- klepošana ar krēpām;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs;
- kaulu sāpes;
- sāpes krūtīs vai citas sāpes;
- augsts dažu enzīmu līmenis, ieskaitot asins enzīmus;
- svāra pieaugums.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pārmērīga balto asins šūnu aktivizēšanās, saistīta ar iekaisumu (hemofagocītiskā histiocitoze);
- limfmezglu pietūkums (limfadenopātija);
- drudzis, pietūkums, drebuļi, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens un šķidrums plaušās, kas var būt smags un letāls ("citokīnu vētra");
- stāvoklis, kas izraisa šķidruma noplūdi no mazajiem asinsvadiem Jūsu organismā (kapilāru noplūdes sindroms);
- runāšanas grūtības.

Turklāt pusaudžiem un bērniem biežāk novērotas šādas blakusparādības:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija), samazināts noteiktu balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- drudzis (pireksija);
- ar infūziju saistītas reakcijas, kas var ietvert sejas pietvīkumu, zemu asinsspiedienu, augstu asinsspiedienu (ar infūziju saistīta reakcija);
- svāra pieaugums;
- augsts asinsspiediens (hipertensija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BLINCYTO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakonu marķējuma pēc “EXP” un kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni:

- uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C);
- nesasaldēt;
- uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavots šķīdums (BLINCYTO šķīdums):

- ja atdzesēts, sagatavotais šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā. Flakoni var tikt uzglabāti arī istabas temperatūrā (līdz 27°C) līdz 4 stundām.

Atšķaidīts šķīdums (sagatavots infūzijas maiss):

Ja Jūsu infūzijas maiss tiek mainīts mājās:

- infūzijas maissi ar BLINCYTO infūziju šķīdumu tiks piegādāti speciālā iepakojumā, kas saturēs dzesēšanas pakas.
 - Neatveriet iepakojumu.
 - Uzglabājiet iepakojumu istabas temperatūrā (līdz 27 °C).
 - Neuzglabājiet iepakojumu ledusskapī vai saldētavā;
- iepakojumu atvērs Jūsu medmāsa, un infūzijas maissi tiks uzglabāti ledusskapī līdz infūzijas veikšanai;
- kad atdzesēti, infūzijas maissi jāizlieto 10 dienu laikā kopš sagatavošanas;
- kad maiss novietots istabas temperatūrā (līdz 27 °C), šķīdums infūzijas veidā jāievada 96 stundu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko BLINCYTO satur

- Aktīvā viela ir blinatumomabs. Katrs pulvera flakons satur 38,5 mikrogramus blinatumomaba. Sagatavojot ūdenī injekcijām, veidojas blinatumomaba beigu koncentrācija – 12,5 mikrogrami/ml.
- Citas pulvera sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts (E330), trehalozes dihidrāts, lizīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E433) un nātrija hidroksīds.
- Šķīdums (stabilizators) satur citronskābes monohidrātu (E330), lizīna hidrohlorīdu, polisorbātu 80 (E433), nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām.

BLINCYTO ārējais izskats un iepakojums

BLINCYTO ir pulveris koncentrātam un šķīdums infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrs BLINCYTO iepakojums satur:

- 1 stikla flakonu, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri,
- 1 stikla flakonu, kas satur bezkrāsainu vai iedzeltenu, dzidru šķīdumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Ražotājs

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

BLINCYTO infūziju šķīdumu ievada nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā ar noteiktu plūsmas ātrumu, izmantojot infūzijas sūkni, līdz 96 stundu laikā.

B šūnu prekursora recidivējoša vai refraktāra ALL

Ieteicamā dienas deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Pacienti, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, saņem nemainīgu devu, bet pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg, deva tiek aprēķināta, izmantojot ķermeņa virsmas laukumu (KVL). Ieteicamo dienas devu pie B šūnu prekursora recidivējoša vai refraktāra ALL skatīt tabulā zemāk.

Ķermeņa masa	1. cikls			Turpmākie cikli	
	1.–7. diena	8.–28. diena	29.–42. diena	1.–28. diena	29.–42. diena
45 kg vai vairāk (<i>nemainīga deva</i>)	9 µg/dienā nepārtrauktas infūzijas veidā	28 µg/dienā nepārtrauktas infūzijas veidā	14 dienu ārstēšanas pārtraukums	28 µg/dienā nepārtrauktas infūzijas veidā	14 dienu ārstēšanas pārtraukums
Mazāk nekā 45 kg (<i>pēc KVL noteikta deva</i>)	5 µg/m ² /dienā nepārtrauktas infūzijas veidā (<i>nepārsniegt 9 µg/dienā</i>)	15 µg/m ² /dienā nepārtrauktas infūzijas veidā (<i>nepārsniegt 28 µg/dienā</i>)		15 µg/m ² /dienā nepārtrauktas infūzijas veidā (<i>nepārsniegt 28 µg/dienā</i>)	

Pediatriiski pacienti ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku var saņemt 1 ārstēšanas ciklu ar BLINCYTO pēc indukcijas un 2 bloku konsolidācijas ķīmijterapijas. Ieteicamo devu atkarībā no ķermeņa masas pediatriem ar B šūnu prekursora pirmo reizi recidivējošu ALL ar augstu recidīva risku pēc indukcijas ķīmijterapijas skatīt tabulā zemāk.

Viens konsolidācijas cikls	Ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 45 kg (<i>nemainīga deva</i>)	Ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg (<i>deva atkarībā no KVL</i>)
1.–28. diena	28 µg/dienā	15 µg/m ² /dienā (<i>nepārsniegt 28 µg/dienā</i>)

MAS pozitīvu B šūnu prekursora ALL

Ieteicamā BLINCYTO deva katrā 4 nedēļu ārstēšanas ciklā ir 28 mikrogrami dienā.

Sākuma tilpums (270 ml) ir lielāks par pacientam ievadīto tilpumu (240 ml), lai pacients saņemtu pilnu BLINCYTO devu, ņemot vērā intravenozās infūzijas sistēmas zudumus.

Infuzējiet sagatavoto gatavo BLINCYTO šķīdumu infūzijām atbilstoši norādījumiem uz sagatavotā maisa zāļu etiķetes vienā no šiem pastāvīgajiem infūzijas ātrumiem:

- infūzijas ātrums 10 ml/h 24 stundu laikā;
- infūzijas ātrums 5 ml/h 48 stundu laikā;
- infūzijas ātrums 3,3 ml/h 72 stundu laikā;
- infūzijas ātrums 2,5 ml/h 96 stundu laikā.

Infūzijas ilgums jāizvēlas ārstējošajam ārstam, ņemot vērā infūzijas maisu nomaiņas biežumu un pacienta ķermeņa masu. Ievadāmā BLINCYTO terapeitiskā mērķa deva nemainās.

Aseptiska pagatavošana

Infūzijas pagatavošanas laikā jānodrošina aseptiska rīkošanās. BLINCYTO pagatavošana:

- jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu;
- jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.

Lai samazinātu zāļu lietošanas kļūdas (ieskaitot nepilnīgu devu un pārdozēšanu), ļoti svarīgi ir rūpīgi ievērot šajā punktā sniegtos norādījumus par pagatavošanu un ievadīšanu.

Citi norādījumi

- BLINCYTO ir saderīgs ar poliolefīna, PVH ne-di-etilheksilftalāta (ne-DEHF) vai etilvinilacetāta (EVA) infūziju maisiem/sūkņa kasetēm.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli infūzijas beigās ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Infūziju šķīduma pagatavošana

Šie piederumi arī ir nepieciešami, bet **nav** iekļauti iepakojumā:

- sterilas vienreizējas lietošanas šļirces;
- 21.-23. izmēra adata(-s) (ieteicams);
- ūdens injekcijām;
- infūzijas maiss ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām;
 - lai samazinātu aseptisku šķīduma pārliešanu skaitu, izmantojiet 250 ml iepriekš piepildītu infūzijas maisu. **BLINCYTO devas aprēķini pamatojas uz parasto virstilpumu no 265 līdz 275 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām;**
 - izmantojiet tikai poliolefīna, PVH ne-dietilheksilftalāta (ne-DEHF) vai etilvinilacetāta (EVA) infūzijas maisus/sūkņa kasetes.
- poliolefīna, PVH ne-DEHF vai EVA intravenozās caurulītes ar sterilu, apirogēnu, zemas proteīnu saistīšanas spējas 0,2 μm sistēmas filtru;
 - pārliecinieties, ka caurulītes ir saderīgas ar infūzijas sūkni.

Sagatavojiet BLINCYTO, izmantojot ūdeni injekcijām. Nesagatavojiet BLINCYTO ar šķīdumu (stabilizatoru).

Intravenozās līnijas piepildīšanai izmantojiet tikai GATAVO sagatavoto BLINCYTO šķīdumu infūzijām no infūzijas maisa. Nepiepildiet ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

BLINCYTO sagatavošana

1. Aprēķiniet nepieciešamo BLINCYTO flakonu daudzumu devai un infūzijas ilgumu.
2. Izmantojot šļirci, sagatavojiet katru flakonu ar BLINCYTO pulveri koncentrāta pagatavošanai, izmantojot 3 ml ūdeni injekcijām. Virziet ūdeni gar BLINCYTO flakona sienām, nevis tieši uz liofilizētā pulvera.
 - **Nesagatavojiet BLINCYTO pulveri koncentrāta pagatavošanai ar šķīdumu (stabilizatoru).**
 - Pulverim koncentrāta pagatavošanai pievienojot ūdeni injekcijām, veidojas kopējais tilpums 3,08 ml ar BLINCYTO beigu koncentrāciju 12,5 μg/ml.
3. Uzmanīgi pavirpiniet saturu, lai izvairītos no pārmērīgas putošanās.
 - **Nekratiet.**
4. Vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu sagatavošanas laikā un pirms infūzijas, vai tajā nav neizšķīdušu daļiņu un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Iegūtajam šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam vai iedzeltenam.
 - **Nelietojiet, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir nogulsnes.**

BLINCYTO infūzijas maisa sagatavošana

Pārbaudiet parakstīto devu un infūzijas ilgumu katram BLINCYTO infūziju maisam. Lai samazinātu kļūdu iespēju, **izmantojiet tilpumus, kas norādīti 1. un 2. tabulā BLINCYTO infūzijas maisa sagatavošanai.**

- 1. tabula ir paredzēta pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 45 kg.
 - 2. tabula ir paredzēta pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg.
1. Izmantojiet iepriekš ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām piepildītu infūzijas maisu, kas parasti satur kopējo tilpumu no 265 līdz 275 ml.

2. Lai pārklātu infūzijas maisa iekšējās virsmas, izmantojot vienreizējas lietošanas šļirci, aseptiski pārnesiet 5,5 ml šķīduma (stabilizatora) infūzijas maisā. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās. Izmetiet atlikušo šķīdumu (stabilizatoru).
3. Izmantojot šļirci, aseptiski pārnesiet nepieciešamo sagatavoto BLINCYTO šķīdumu infūzijas maisā, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu, lai izvairītos no putošanās.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 45 kg, nepieciešamo sagatavoto BLINCYTO tilpumu skatīt 1. tabulā.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg (pēc KVL noteikta deva), nepieciešamo sagatavotā BLINCYTO tilpumu skatīt 2. tabulā.
 - Izmetiet flakonu ar jebkādu neizmanto sagatavoto BLINCYTO šķīdumu.
4. Aseptiskos apstākļos pievienojiet intravenozo caurulīti infūzijas maisam ar sterilu 0,2 mikronu līnijas filtru. Pārļiecinieties, ka caurulītes ir saderīgas ar infūzijas sūkni.
5. Izspiediet gaisu no infūzijas maisa. Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat infūzijas sūkni ambulatori.
6. **Piepildiet intravenozās infūzijas sistēmu tikai ar GATAVO sagatavoto BLINCYTO šķīdumu infūzijām no infūzijas maisa.**
7. Uzglabājiet ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā, ja netiek lietots nekavējoties.

1. tabula. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka vai vienāda ar 45 kg: infūzijas maisam pievienojamais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, šķīduma (stabilizatora) un sagatavotā BLINCYTO tilpums

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)			250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)			5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	Sagatavotais BLINCYTO	
			Tilpums	Flakoni
24 stundas	9 µg/dienā	10 ml/stundā	0,83 ml	1
	28 µg/dienā	10 ml/stundā	2,6 ml	1
48 stundas	9 µg/dienā	5 ml/stundā	1,7 ml	1
	28 µg/dienā	5 ml/stundā	5,2 ml	2
72 stundas	9 µg/dienā	3,3 ml/stundā	2,5 ml	1
	28 µg/dienā	3,3 ml/stundā	8 ml	3
96 stundas	9 µg/dienā	2,5 ml/stundā	3,3 ml	2
	28 µg/dienā	2,5 ml/stundā	10,7 ml	4

2. tabula. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 45 kg: infūzijas maisam pievienojamais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, šķīduma (stabilizatora) un sagatavotā BLINCYTO tilpums

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	KVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
24 stundas	5 µg/m ² /dienā	10 ml/stundā	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 stundas	15 µg/m ² /dienā	10 ml/stundā	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			

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	KVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
48 stundas	5 µg/m ² /dienā	5 ml/stundā	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 stundas	15 µg/m ² /dienā	5 ml/stundā	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

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	KVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
72 stundas	5 µg/m ² /dienā	3,3 ml/stundā	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 stundas	15 µg/m ² /dienā	3,3 ml/stundā	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

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (sākuma tilpums)				250 ml (parastais virstilpums 265–275 ml)	
Šķīdums (stabilizators) (nemainīgam tilpumam 24, 48, 72 un 96 stundu infūzijai)				5,5 ml	
Infūzijas ilgums	Deva	Infūzijas ātrums	ĶVL (m ²)*	Sagatavotais BLINCYTO	
				Tilpums	Flakoni
96 stundas	5 µg/m ² /dienā	2,5 ml/stundā	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 stundas	15 µg/m ² /dienā	2,5 ml/stundā	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

ĶVL = ķermeņa virsmas laukums

*BLINCYTO ievadīšanas drošums, ja ĶVL ir mazāks par 0,4 m², nav noteikts.

Norādījumus par ievadīšanu skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Svarīga piezīme. Neskalojiet BLINCYTO infūzijas sistēmu, it īpaši, kad maināt infūzijas maisus. Veicot skalošanu pie maisu maiņas vai pēc infūzijas pabeigšanas, var tikt ievadīta papildu deva, kas var izraisīt komplikācijas. Ja ievadīšana tiek veikta izmantojot vēnas katetru ar vairākiem lūmeniem, BLINCYTO jāievada infūzijas veidā caur atsevišķi atvēlētu lūmenu.

BLINCYTO infūziju šķīdumu ievada nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā ar pastāvīgu plūsmas ātrumu, izmantojot infūzijas sūkni, līdz 96 stundu laikā.

BLINCYTO infūziju šķīdums jāievada, izmantojot intravenozo caurulīti, kas satur sterilu, apirogēnu, sistēmā iestrādātu 0,2 mikrometru intravenozās līnijas filtru ar mazu proteīnu saistīšanas spēju.

Sterilitātes apsvērumu dēļ veselības aprūpes speciālistam jāmaina infūzijas maiss vismaz ik pēc 96 stundām.

Uzglabāšanas apstākļi un laiks

Neatvērti flakoni:

5 gadi (2 °C – 8 °C).

Sagatavotais šķīdums:

Šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, vai 4 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 27 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāatšķaida nekavējoties, ja vien šī sagatavošanas metode nepieļauj mikrobioloģiskā piesārņojuma riskus. Ja tas netiek atšķaidīts nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Atšķaidīts šķīdums (sagatavots infūzijas maiss):

Šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 10 dienas, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, vai 96 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 27 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotie infūzijas maisi ir jāizlieto nekavējoties. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.