

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLİNCYTO® 38,5 mcg infüzyonluk çözelti için konsantre toz ve çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tek kullanımlık flakon 38,5 mcg koruyucu içermeyen blinatumomab içermektedir.

Blinatumomab Çin hamster yumurtalık hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş bir proteindir.

Koruyucu içermeyen 3 mL enjeksiyonluk steril su ile sulandırıldıktan sonra, sulandırılmış çözeltinin toplam hacmi 3,1 mL olur ve her mL 'si 12,5 mcg blinatumomab içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı

Yardımcı maddelerin tam listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon.

BLİNCYTO® toz (konsantre için toz): Beyaz ila kırık beyaz toz.

Çözelti (stabilizör): Renksiz ila açık sarı, berrak çözelti, pH 7,0.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Prekürsör B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanısı konulan ve CD19 pozitifliği histopatolojik veya akım sitometrik olarak gösterilen Philadelphia kromozomu negatif olgularda;

- Primer tedavi sonrası yanıtsız olan veya nüks gelişen veya minimal rezidüel hastalığı mevcut olup allojenik kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda,

- Allojenik nakil öncesi remisyon elde edilemeyen ve en az bir seri fludarabin veya klofarabin içeren rejim uygulanmasına rağmen kemik iliği blast oranı %10'dan fazla olan olgularda, nakil öncesi blast klerensinin sağlanması için,
- Allojenik kök hücre nakli sonrası rezidüel hastalık veya nüks gelişen olgularda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BLİNCYTO® infüzyon pompası kullanılarak sabit akış hızında sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Hastalar 2 döngü tedavi alabilirler. Bir tedavi döngüsünde 28 gün (4 hafta) sürekli infüzyon uygulanır. İki tedavi döngüsü arasında 14 gün (2 haftalık) tedavi uygulanmayan bir ara verilir. Hastalara 2 döngü indüksiyon tedavisinin ardından, remisyon sağlandığının dokümente edilmesi koşuluyla, yararın riskten daha fazla olduğunun öngörülmesi durumunda 3 döngü daha BLİNCYTO® konsolidasyon tedavisi uygulanabilir.

BLİNCYTO® infüzyon torbaları 24, 48, 72 veya 96 saatlik infüzyon için karıştırılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu

İlk döngüde BLİNCYTO® için önerilen başlangıç dozu tedavinin 1. haftasında (ilk 7 gün) 9 mcg/gün şeklindedir.

Sonraki doz

Tedavinin başlangıcında en az ilk döngünün ilk 9 günü ve ikinci döngünün ilk 2 günü süresince hastaneye yatış yapılması önerilmektedir. Klinik açıdan anlamlı merkezi sinir sistemi (MSS) patolojisi veya bu tip bir patoloji öyküsü bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4), en az ilk döngünün ilk 14 günü olacak şekilde hastaneye yatış önerilmektedir. İkinci döngüde, en az 2 gün süreyle hastaneye yatış önerilir ve klinik değerlendirme, ilk döngüdeki BLİNCYTO® toleransına dayalı olmalıdır. İlk nörolojik olayların gecikmeli şekilde ikinci döngüde ortaya çıktığı olgular gözlemlendiği için, dikkatli olunmalıdır. Sonraki döngülerin tamamında başlangıç ve yeniden başlangıç (örn. tedaviye 4 saat ya da daha uzun süre ara verildiğinde) için bir sağlık mesleği mensubunun gözetimi veya hastaneye yatış önerilmektedir.

Önerilen Doz (vücut ağırlığı en az 45 kg olan hastalar):

1. Döngü		2 haftalık tedavi uygulanmayan bir ara (Günler 29 – 42)	2. Döngü ve sonraki döngüler (Günler 1 - 28)
Başlangıç dozu Günler 1 - 7	Sonraki doz Günler 8 - 28		
9 mcg/gün sürekli infüzyon	28 mcg/gün sürekli infüzyon		28 mcg/gün sürekli infüzyon

Premedikasyon ve ilave ilaç tedavisi önerileri

BLİNCYTO® tedavisinde her bir döngünün başlamasından 1 saat önce 20 mg intravenöz deksametazon ile premedikasyon yapılmalıdır.

Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) kullanımı her tedavi döngüsünün ilk 48 saati sırasında önerilmektedir.

Merkezi sinir sisteminde ALL nüksünün önlenmesine yönelik BLİNCYTO® tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında intratekal kemoterapi profilaksisi önerilmektedir.

Tümör yükü fazla olan hastalar için faz öncesi tedavi

Kemik iliğinde lösemik blast oranı $\geq$ %50 veya lösemik blast sayısı > 15.000 /mikrolitre periferik kan olan hastalara deksametazon tedavisi uygulanmalıdır (en fazla 24 mg/gün).

Doz ayarlaması

BLİNCYTO® tedavisinin geçici veya kalıcı olarak uygun şekilde kesilmesi kararı şiddetli (3. derece) veya hayatı tehdit edici (4. derece) sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu, nörolojik toksisite, yüksek karaciğer enzimleri ve klinik açıdan anlamlı diğer toksisitelerin söz konusu olması halinde verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Bir advers olay sonrasında tedaviye ara verme süresi 7 günü aşmadığı takdirde, söz konusu döngüye ara vermeden önceki ve sonraki günler dahil olmak üzere toplam 28 gün olacak şekilde aynı döngüye devam edilmelidir. Advers olay nedeniyle tedaviye ara verme süresi 7 günü aştığı takdirde, yeni bir döngüye başlanmalıdır. Toksisitenin düzelmesi 14 günden uzun sürdüğü takdirde, aşağıdaki tabloda farklı şekilde belirtilen durumlar dışında, BLİNCYTO® kalıcı olarak kesilmelidir.

Toksosite	Derece*	Eylem
Sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu	3. derece	Düzelme olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda yeniden başlanmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır.
	4. derece	BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
Nörolojik toksisite	Konvülziyon	Birden fazla konvülziyon gelişmesi halinde, BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	3. derece	En az 3 gün süreyle en fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır. Tedaviye yeniden başlanırken, 24 mg deksametazon ile ön tedavi uygulanmalıdır. Daha sonra deksametazon dozu 4 gün boyunca yavaş yavaş azaltılmalıdır. Toksisitenin 9 mcg/gün dozuyla gelişmesi halinde veya toksisitenin düzelmesi 7 günden uzun sürdüğü takdirde, BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	4. derece	BLİNCYTO® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
Karaciğer enzimlerinde yükselme	3. derece	Klinik açıdan anlamlı olması halinde, en fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda yeniden başlanmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır.
	4. derece	BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
Diğer klinik açıdan anlamlı (tedavi eden hekimin değerlendirmesine göre) advers reaksiyonlar	3. derece	En fazla 1. derece (hafif) olana kadar BLİNCYTO®'ya ara verilmeli, daha sonra BLİNCYTO® uygulamasına 9 mcg/gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 28 mcg/gün olacak şekilde arttırılmalıdır.
	4. derece	BLİNCYTO® tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.

*NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.0 doğrultusunda. 3. derece şiddetli, 4. derece ise hayatı tehdit edicidir.

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürünün hazırlanması ve kullanılması ile ilgili talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

IV torbasının değiştirilmesi

Sterilizasyonun sağlanması için, IV torbası en az 24 ila 96 saatte bir olmak üzere bir sağlık mesleği mensubu tarafından değiştirilmelidir.

- BLİNCYTO®'yu infüzyon pompası kullanarak sabit akış hızında sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulayınız. İnfüzyonluk çözelti uygulanması için kullanılan infüzyon pompası programlanabilir, kilitlenebilir, elastomerik olmayan ve alarmı bulunan bir pompa olmalıdır.
- Hazırlanmış BLİNCYTO® infüzyon torbalarının infüzyonu (bkz. Bölüm 4.2), 24 saat, 48 saat, 72 saat veya 96 saatte bir yapılmalıdır. İnfüzyon sürecinin seçimi, İnfüzyon torbasının değişim sıklığını göz önüne alınarak, tedaviyi uygulayan hekim tarafından yapılmalıdır.
- IV hattının hazırlanmasının hesaba katılması ve hastanın BLİNCYTO® dozunun tamamını almasının sağlanması için, karıştırılan BLİNCYTO®'nun başlangıç hacmi (270 mL) hastaya uygulanacak olan hacimden (240 mL) fazla olacaktır.
- BLİNCYTO® çözeltisinin infüzyonu, hazırlanan torba üzerindeki eczane etiketinde bulunan bilgilendirme doğrultusunda aşağıdaki sabit infüzyon hızlarından birinde yapılmalıdır:
 - 24 saatte uygulama için 10 mL/saat infüzyon hızı
 - 48 saatte uygulama için 5 mL/saat infüzyon hızı
 - 72 saatte uygulama için 3,3 mL/saat infüzyon hızı
 - 96 saatte uygulama için 2,5 mL/saat infüzyon hızı
- BLİNCYTO® infüzyonluk çözelti steril, pirojenik olmayan, protein bağlaması düşük olan, 0,2 mikronluk IV hat içi filtre kullanılarak uygulanmalıdır.
- **Önemli Not: BLİNCYTO® IV kateteri özellikle infüzyon torbalarını değiştirirken yıkanmamalıdır. Torbaları değiştirirken veya infüzyonun bitimiyle birlikte yıkamak aşırı doz uygulanmasına ve komplikasyon gelişmesine sebep olabilir. BLİNCYTO® infüzyonu, bu uygulama için ayrılmış olan bir lümene uygulanmalıdır.**
- İnfüzyon sonunda IV torbası ile IV hatlar içinde kalan ve kullanılmamış olan BLİNCYTO® çözeltisinin tamamı yerel gereklilikler doğrultusunda atılmalıdır.

Sulandırma ve infüzyon için çözelti hazırlama

İlaç hatalarının (yetersiz doz ve doz aşımı dahil) en aza indirgenmesi için, bu bölümde ve Bölüm 6.6'da yer alan hazırlama (karıştırma dahil) ve uygulama talimatlarına katı şekilde bağlı kalınması son derece önemlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Aseptik hazırlık

BLİNCYTO® flakon antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, infüzyon çözeltisi hazırlanırken aseptik teknik kurallarına katı şekilde bağlı kalınmalıdır. Yanlışlıkla kontaminasyon olmasının önlenmesi için, BLİNCYTO® aseptik standartlar doğrultusunda hazırlanmalıdır.

Kullanım ve Hazırlanmasına Yönelik Bilgiler bölümünde (bkz. Bölüm 6.6) her bir doz ve her bir infüzyon zamanı için özel karıştırma talimatları yer almaktadır. Reçete edilen BLİNCYTO® dozu ve infüzyon zamanı doğrulanmalı ve hazırlık bölümündeki uygun

dozlama belirlenmelidir. BLİNCYTO®'nun sulandırılması ve infüzyon torbasının hazırlanması için gerekli adımlar izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Farmakokinetik analizlere dayanarak, hafif-orta derecedeki renal disfonksiyonlu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik analizlere dayanarak, bazal karaciğer fonksiyonlarının ilaç maruziyeti üzerine etkisi beklenmemektedir ve başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Ciddi düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

BLİNCYTO®'nun pediyatrik hastalardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Yetişkinler için önerilen sabit doz pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik hastalarda kullanıma ilişkin deneyim sınırlıdır. BLİNCYTO® nüks veya yanıtız B-prekürsör ALL tanısı almış pediyatrik hastaların yer aldığı bir doz arttırma/değerlendirme çalışmasında değerlendirilmektedir. Medyan yaş 6'dır (aralık: 2 ila 17 yaş). Her tedavi döngüsünde, BLİNCYTO® 4 haftalık sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanmakta ve tedavi uygulanmayan 2 haftalık bir ara verilmektedir. Seçilen rejim 1. döngünün 1. haftası için 5 mcg/m²/gün ve 2. haftasından 4 haftasına kadar 15 mcg/m²/gün, sonraki döngüler için ise 15 mcg/m²/gün şeklindedir. Daha yüksek bir dozda, hayatı tehdit edici sitokin salıverilme sendromu (SSS) koşullarında ölümcül bir kardiyak yetmezlik olayı ve tümör lizis sendromu (TLS) gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

BLİNCYTO® tedavisi alanlarda güvenlilik ve etkililiğin yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş grubu) ve 65 yaşından küçüklerde genel olarak benzer olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalar bilişsel bozukluk, ensefalopati ve konfüzyon gibi nörolojik olaylara daha yatkın olabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- BLİNCYTO®, blinatumomab veya formülasyondaki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nörolojik Olaylar

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda nörolojik olaylar gözlenmiştir. BLİNCYTO® uygulamasının başlamasından sonra ortaya çıkan 3. derece veya daha yüksek (şiddetli veya

hayatı tehdit edici) nörolojik olaylar arasında ensefalopati, nöbetler, konuşma bozuklukları, bilinç bozuklukları, konfüzyon ve disoryantasyon ile koordinasyon ve denge bozuklukları yer almıştır. Nörolojik olay başlangıcına kadar geçen medyan süre 9 gün olmuş ve olayların çoğu giderilmiş, bu olaylar nadiren BLİNCYTO® tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. Bazı hastalarda sonucun ölümcül olduğu bildirilmiştir.

Yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk, ensefalopati ve konfüzyonun dahil olduğu nörolojik toksisite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Nörolojik bulgu ve semptomlara ilişkin öyküsü bulunan hastalarda (örneğin baş dönmesi, hipoestezi, hiporefleksi, tremor, diestezi, parestezi, hafıza bozukluğu) nörolojik olayların görülme (örneğin tremor, baş dönmesi, konfüzyonel durum, ensefalopati ve ataksi) oranının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu hastalarda bir nörolojik olayın başlamasına kadar geçen medyan süre 12 gün olmuştur.

Klinik açıdan anlamlı merkezi sinir sistemi (MSS) patolojisi veya bu tip bir patoloji öyküsü bulunan hastalar (örn. epilepsi, nöbet, parezi, afazi, inme, ciddi beyin hasarları, demans, Parkinson hastalığı, serebellar hastalık, organik beyin sendromu, psikoz) klinik çalışmalara dahil edilmediği için, bu hastalarla ilgili deneyim sınırlıdır. Nörolojik olay riskinin bu popülasyonda daha yüksek olma olasılığı vardır. Tedavinin potansiyel yararları nörolojik olaylara ilişkin risk karşısında dikkatle değerlendirilmeli ve bu hastalara BLİNCYTO® uygulanırken daha çok dikkat edilmelidir.

MSS veya beyin-omurilik sıvısında (BOS) belgelenmiş aktif ALL bulunan hastalarda blinatumomab ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda yer alan hastalar MSS'ni hedef alan tedaviyle (örneğin, intratekal kemoterapi) BOS blastlarının temizlenmesinden sonra blinatumomab tedavisi almıştır. Bu nedenle, BOS temizlendikten sonra, BLİNCYTO® tedavisine başlanabilir.

Hastalarda BLİNCYTO® tedavisine başlamadan önce nörolojik bir muayene yapılması ve hastaların nörolojik olaylarla ilgili belirti veya semptomlar için klinik açıdan izlenmesi (örn. yazma testi) önerilmektedir. Söz konusu belirti ve semptomların yönetimi BLİNCYTO® tedavisinin geçici veya kalıcı olarak kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). Nöbet durumunda, uygun antikonvülzan tıbbi ürünlerle (örn. levetirasetam) sekonder profilaksi önerilmektedir.

Enfeksiyonlar

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda sepsis, pnömoni, bakteremi, fırsatçı enfeksiyonlar ve kateter bölgesinde enfeksiyon dahil olmak üzere bazıları hayatı tehdit edici veya ölümcül olan ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu en az 2 olan hastalarda ciddi enfeksiyon insidansının ECOG performans durumu 2'nin altında olanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol altında olmayan aktif enfeksiyon bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Hastalar enfeksiyonla ilgili belirti ve semptomlar bakımından izlenmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Enfeksiyonların yönetimi BLİNCYTO® tedavisinin geçici veya kalıcı olarak kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

BLİNCYTO® aseptik manipülasyon ve onkoloji ilaçlarını hazırlama konusunda uygun eğitim almış personel tarafından hazırlanmalıdır. İnfüzyonluk çözelti hazırlanırken ve rutin kateter bakımı yapılırken aseptik tekniğe katı şekilde bağlı kalınmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Sitokin Salıverilme Sendromu

BLİNCYTO® alan hastalarda yaşamı tehdit edebilen veya ölümcül olabilen (derece ≥ 4) sitokin salıverilme sendromu (SSS) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bir SSS'nin başlamasına kadar geçen medyan süre 2 gün olmuştur.

SSS ile ilişkili olabilen ciddi advers olaylar arasında ateş, asteni, baş ağrısı, hipotansiyon, total bilirubin düzeyinde yükselme ve bulantı yer almış; bu olaylar nadiren BLİNCYTO®'nun kesilmesine yol açmıştır.

Disemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve kapiler kaçış sendromu (KKS, örn. hipotansiyon, hipoalbüminemi, ödem ve hemokonsantrasyon) yaygın olarak SSS ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kapiler kaçış sendromu ortaya çıkan hastalar hemen tedavi edilmelidir.

SSS koşullarında hemofagositik lenfositosis/makrofaj aktivasyonu sendromu (HLH/MAS) bildirilmiştir. Hastalar bu olaylarla ilgili belirti veya semptomları açısından yakından izlenmelidir.

SSS riskini hafifletmek için BLİNCYTO®'yu (1. döngü, 1-7. günler) önerilen başlangıç dozunda başlatmak önemlidir (bkz. Bölüm 4.2). SSS olaylarının yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

İnfüzyon Reaksiyonları

İnfüzyon reaksiyonları klinik açıdan sitokin salıverilme sendromunun (SSS) belirtilerinden ayırt edilemeyecek nitelikte olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

İnfüzyon reaksiyonları genellikle hızla gelişerek, infüzyon başladıktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkmıştır. Ancak, bazı hastalarda infüzyon reaksiyonu başlangıcının geciktiği veya sonraki döngülerde ortaya çıktığı kaydedilmiştir. Hastalar özellikle birinci ve ikinci tedavi döngüsünün başlatılması sırasında infüzyon reaksiyonları için yakın gözlem altında tutulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) kullanımı her tedavi döngüsünün ilk 48 saati sırasında önerilmektedir. İnfüzyon reaksiyonlarının yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tümör Lizis Sendromu

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda, hayatı tehdit edici veya ölümcül (≥ 4 . derece) olabilen tümör lizis sendromu (TLS) gözlenmiştir.

BLİNCYTO® tedavisi sırasında TLS'nin önlenmesi ve tedavisi için, özellikle lökositoz düzeyi yüksek veya tümör yükü fazla olan hastalarda agresif hidrasyon ve anti-hiperürisemik tedaviler (allopurinol veya rasburikaz gibi) dahil olmak üzere uygun profilaktik önlemler alınmalıdır. Hastalar ilk infüzyondan sonraki 48 saat içinde böbrek fonksiyonu ile sıvı dengesinin takibi dahil olmak üzere TLS ile ilgili belirti veya semptomlar açısından yakından izlenmelidir. Klinik çalışmalarda, orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda TLS insidansının hafif böbrek yetmezliği bulunan veya böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu olayların yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni ve Febril Nötropeni

BLİNCYTO® uygulanan hastalarda hayatı tehdit edici olgular dahil olmak üzere nötropeni ve febril nötropeni gözlenmiştir. Özellikle ilk döngünün ilk 9 günü süresince olmak üzere, BLİNCYTO® infüzyonu sırasında laboratuvar parametreleri (akyuvar sayısı ve mutlak nötrofil sayısı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Karaciğer Enzimlerinde Yükselme

BLİNCYTO® tedavisi karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeyle ilişkilendirilmiştir. Bu olayların büyük bölümü BLİNCYTO® başladıktan sonraki ilk hafta içinde gözlenmiş ve BLİNCYTO® tedavisine ara verilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Özellikle ilk 2 döngünün ilk 48 saati içinde olmak üzere, BLİNCYTO® tedavisine başlanırken ve tedavi süresince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve total bilirubin düzeyleri izlenmelidir. Bu olayların yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pankreatit

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde BLİNCYTO® alan hastalarda yaşamı tehdit eden veya ölümcül pankreatit bildirilmiştir. Bazı vakalarda pankreatite yüksek dozda steroid tedavisi katkı yapmış olabilir.

Pankreatit belirti ve semptomları geliştiren hastalar değerlendirilmelidir. Hasta değerlendirmesi fizik muayene, serum amilaz ve serum lipaz için laboratuvar değerlendirmesi ile ultrason ve diğer uygun tanısal ölçümler gibi abdominal görüntülemeyi içerebilir. Pankreatitin yönetimi BLİNCYTO® uygulamasının geçici olarak kesilmesini veya bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Lökoensefalopati

BLİNCYTO® alan hastalarda, özellikle önceden kraniyal radyoterapi ve anti-lösemik kemoterapi (sistemik yüksek doz metotreksat veya intratekal sitarabin dahil) almış olanlarda lökoensefalopati göstergesi olan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değişiklikleri gözlenmiştir. Görüntüleme çalışmalarındaki bu değişikliklerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) potansiyeli nedeniyle, hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmelidir. Şüpheli durumlarda, bir nörologla görüşme, beyin MRG ve beyin omurilik sıvısını (BOS) inceleme değerlendirilmelidir, bkz. Bölüm 4.8.

İmmünizasyon

BLİNCYTO® tedavisi sırasında veya sonrasında canlı viral aşılar ile immünizasyonun güvenliliği araştırılmamıştır. BLİNCYTO® tedavisinin başlangıcından en az 2 hafta öncesinde, tedavi sırasında ve son BLİNCYTO® döngüsünün ardından B lenfositler normal aralığa dönene kadar canlı virüs aşılılarıyla aşılama önerilmez.

Gebelik döneminde blinatumomab maruziyetini takiben yeni doğanlarda B hücrelerinde potansiyel azalma olabileceği için, yeni doğanlar B hücresi azalması bakımından izlenmeli ve

canlı virüs aşılılarıyla yapılan aşılamalar bebeğin B hücresi sayısı düzelene kadar ertelenmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BLİNCYTO® ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 48 saat süreyle kontrasepsiyon kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

İlaç Hataları

BLİNCYTO® tedavisiyle ilgili ilaç hataları gözlenmiştir. İlaç hatalarının (yetersiz doz ve doz aşımı dahil) en aza indirgenmesi için, hazırlama (karıştırma dahil) ve uygulama talimatlarına kesinlikle bağlı kalınması son derece önemlidir (bkz. Bölüm 4.2).

Sodyum İçeriği

Bu tıbbi ürün 24 saatlik infüzyonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BLİNCYTO® ile herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. İnsan hepatositlerinde yapılan *in vitro* bir testin sonuçları BLİNCYTO®'nun CYP450 enzim aktivitelerini etkilemediğini düşündürmektedir.

BLİNCYTO® tedavisine başlanması, tedavinin ilk günlerinde geçici bir sitokin salıverilmesine yol açarak CYP450 enzimlerinin baskılanmasına neden olabilir. Dar bir terapötik indekse sahip CYP450 ve taşıyıcı substratlardan oluşan tıbbi ürünleri alan hastalar bu süre boyunca advers etkiler (örn. varfarin) veya ilaç konsantrasyonları (örn. siklosporin) açısından izlenmelidir. Eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünün dozu gerektiğinde ayarlanmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BLİNCYTO® ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 48 saat süreyle kontrasepsiyon kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

BLİNCYTO®'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BLİNCYTO® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

BLİNCYTO®'nun gebe kadınlardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Mürin vekil molekülü kullanılarak farelerde yapılan bir gelişimsel toksisite çalışmasında maternal toksisite, embriyotoksisite veya teratojenisite göstergesine rastlanmamıştır. Gebe farelerde B ve T hücrelerinde beklenen azalmanın olduğu görülmüş ancak fetuslardaki hematolojik etkiler değerlendirilmemiştir.

Hayvan çalışmaları insanlardaki yanıt için her zaman öngörü sağlamayabilir. Bu nedenle, BLİNCYTO®'nun gebe bir kadına uygulanması halinde fetusa zarar verip vermediği bilinmemektedir ve BLİNCYTO® gebelik sırasında yalnızca olası faydası fetus ile ilgili olası riske üstün geldiği takdirde kullanılmalıdır.

Gebelik sırasında BLİNCYTO® maruziyetinin ardından bebeklerde potansiyel B lenfosit kaybı nedeniyle, canlı virüs aşısına başlamadan önce bebeğin B lenfositleri izlenmelidir. Canlı virüs aşıları B lenfositler normal aralık dahilinde geldiğinde uygulanabilir.

Laktasyon dönemi

BLİNCYTO®'nun insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. BLİNCYTO®'nun bebeklerde advers etkilere neden olma potansiyeli nedeniyle, BLİNCYTO® ile tedavi sırasında ve tedaviden en az 48 saat sonra emzirmek kontraendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

BLİNCYTO®'nun fertilite üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Mürin vekil molekülü kullanılarak yapılan 13 haftalık toksisite çalışmalarında erkek ya da dişi farelerin üreme organlarında herhangi bir etki görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BLİNCYTO®'nun araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkilerine yönelik çalışma yapılmamıştır. Konfüzyon ve yönelim bozukluğu, koordinasyon ve denge bozuklukları, nöbet riski ve bilinç bozuklukları ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4). Nörolojik olay potansiyeli nedeniyle, BLİNCYTO® uygulanan hastalar BLİNCYTO® tedavisi süresince araç kullanmaktan ve ağır veya potansiyel olarak tehlikeli makine kullanımı gibi tehlikeli iş ve faaliyetlerden uzak durmalıdır. Hastalara nörolojik olaylarla karşılaşabilecekleri konusunda bilgi verilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bu bölümde tanımlanan advers ilaç reaksiyonları (AİRler) pivot klinik çalışmalar ile tanımlanmıştır (N = 189).

BLİNCYTO® tedavisi esnasında oluşabilecek en ciddi advers reaksiyonlar: enfeksiyonlar (%31,7), nörolojik olaylar (%16,4), nötropeni/febril nötropeni (%15,3), sitokin salıverilme sendromu (%0,5) ve tümör lizis sendromunu (%0,5) içermektedir.

En yaygın advers reaksiyonlar şunlardır: infüzyonla ilgili reaksiyonlar (%67,2), enfeksiyonlar (%63,0), pireksi (%59,8), baş ağrısı (%34,4), febril nötropeni (%28), periferik ödem (%25,9), bulantı (%24,3), hipokalemi (%23,8), kabızlık (%20,6), anemi (%20,1), öksürük (%18,5), diyare (%18,0), tremor (%17,5), nötropeni (%17,5), karın ağrısı (%16,9), uykusuzluk (%15,3), yorgunluk (%15,3) ve ürperme (%15,3).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda verilmiş olan advers reaksiyonlar sistem organ sınıfları ve sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Her bir sistem organ sınıfının içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların insidansı, sistem organ sınıfları ve sıklık esas alınarak aşağıda listelenmiştir. Sıklık şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Nadir ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bakteriyel enfeksiyonlar ^{a, b} Fungal enfeksiyonlar ^{a, b} Viral enfeksiyonlar ^{a, b} Diğer patojen enfeksiyonları ^b	Sepsis Pnömoni	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Febril nötropeni Anemi Nötropeni Trombositopeni Lökopeni	Lökositoz Lenfopeni	
İmmün sistem hastalıkları	Sitokin salıverilme sendromu ^a	Sitokin fırtınası Hipersensitivite	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi Hipomagnezemi Hiperglisemi İştah azalması	Hipofosfatemi Hipoalbuminemi Tümör lizis sendromu	
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Konfüzyon durumu ^a Dezoryantasyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Tremor ^a Sersemlik	Ensefalopati ^a Afazi Parestezi Konvülsiyon Kognitif bozukluk Bellek bozukluğu	Kraniyal sinir hastalığı ^b
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi	
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon		Kapiller kaçış sendromu
Respiratuvar, torasik ve mediastinal hastalıklar	Öksürük		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Kabızlık Diyare Karın ağrısı Kusma		Pankreatit ^a
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü		
Kas-iskelet ve bağ	Sırt ağrısı		

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Nadir (≥ 1/1.000 ila < 1/100)
dokusu hastalıkları	Ekstremitte ağrısı Artralji Kemik ağrısı		
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesindeki durumlar	Pireksi Periferik ödem Soğuk algınlığı Kırgınlık Göğüs ağrısı	Ödem	
Araştırmalar	Artmış alanin aminotransferaz ^a Artmış aspartat aminotransferaz ^a	Azalmış immünoglobülinler Artmış kan bilirübini Artmış karaciğer enzimleri (gamma-glutamil transferaz)	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar	İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar (ve hırıltılı solunum, yüzde kızarma, yüzde şişlik, dispne, hipotansiyon ve hipertansiyonu içeren ilişkili semptomlar)		

^a Ek bilgi “Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması” bölümünde verilmiştir.

^b MedDRA Yüksek Seviye Grup Koşulları (MedDRA Versiyon 16.1).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Nörolojik olaylar

Vakaların %51,9’unda primer olarak santral sinir sistemini içeren bir veya birden fazla (psikiyatrik hastalıklar da dahil) nörolojik advers reaksiyon gözlenmiştir. En yaygın olarak ensefalopati, tremor ve konfüzyonel durumu içeren ciddi ve derece ≥ 3 nörolojik advers reaksiyonlar vakaların sırasıyla %16,4 ve %12,7’inde izlenmiştir. Ölümcül ensefalopati rapor edilmiştir, ancak, nörolojik olayların büyük çoğunluğu (%74,5) klinik olarak geri dönüşümlüdür ve BLİNCYTO®’nin kesilmesiyle düzelmektedir. Nörolojik olayların başlangıcının ortalama süresi 9 gündür. Nörolojik olayların klinik yönetimi için Bölüm 4.4’e bakınız.

Enfeksiyonlar

BLİNCYTO® ile tedavi olan hastalarda hayatı tehdit eden veya ölümcül (derece ≥ 4) viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Ek olarak, virüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu (örn. Polyoma (BK)) gözlenmiştir. ECOG performans seviyesi başlangıç değeri 2 olan vakalarda, ECOG performans seviyesi < 2 olanlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek insidansla ciddi enfeksiyonların görüldüğü saptanmıştır. Enfeksiyonların klinik yönetimi için Bölüm 4.4’e bakınız.

Sitokin salıverilme sendromu (SSS)

Vakaların (N = 189) %0,5’inde ortalama başlangıç zamanı 2 gün olan ciddi SSS reaksiyonları rapor edilmiştir. SSS’nin klinik yönetimi için Bölüm 4.4’e bakınız.

Karaciğer enzimlerinde yükselme

Vakaların (N = 189) %27,5'inde yüksek karaciğer enzimleri rapor edilmiştir. ALT artışı, AST artışı ve kan bilirubin artışı gibi ciddi ve derece ≥ 3 advers reaksiyonlar, olguların sırasıyla %2,1'inde ve %15,3'ünde meydana gelmiştir. İlk olayın ortalama başlangıç zamanı BLİNCYTO® tedavisinin başlangıcından itibaren 3 gündür. Hepatik advers reaksiyonların süresi genellikle kısadır ve sıklıkla BLİNCYTO® tedavisinin kesilmesiyle hızla iyileşir. Karaciğer enzimlerinde yükselmenin klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Pankreatit

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde BLİNCYTO® alan hastalarda yaşamı tehdit eden veya ölümcül pankreatit bildirilmiştir. Medyan ortaya çıkma süresi 7,5 gündür. Pankreatitin klinik yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Progresif multifokal lökoensefalopatiyi içeren lökoensefalopati

Lökoensefalopati rapor edilmiştir. Lökoensefalopatili vakalarda beyin MRG/CT bulguları ile sabit konfüzyonel durum, tremor, kognitif bozukluklar, ensefalopati ve konvülsiyonu içeren ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Progresif multifokal lökoensefalopatinin (PML) gelişmesi için bir potansiyel olmasına rağmen, pivot çalışmada hiç PML vakası rapor edilmemiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli mevcuttur. Pivotal klinik çalışmalarda (N = 189), BLİNCYTO® ile tedavi edilen hastaların %1,4'ünden daha azında blinatumomabı bağlayan veya etkisini nötralize eden antikorlar tespit edilmiştir. Blinatumomabı bağlayıcı antikor tespit edilen hastaların tümünde blinatumomab etkisini nötralize eden antikor testinde de pozitif sonuç elde edilmiştir. Anti-blinatumomab antikor oluşumu BLİNCYTO®'nun farmakokinetiğini etkileyebilir.

Anti-blinatumomab antikoru oluşumundan şüphe edilen durumlarda antikor testi yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda deneyimler sınırlıdır. BLİNCYTO® nüks veya yanıtız prekürsör B hücreli ALL'li çocuklarda bir Faz I/II doz araştırma/değerlendirme çalışması ile incelenmiştir. Erişkin hastalarda önerilenden daha yüksek dozlarda, hayatı tehdit eden sitokin salıverilme sendromu (SSS) ve tümör lizis sendromu (TLS) zemininde bir ölümcül kardiyak hastalık meydana gelmiştir, bakınız Bölüm 4.4.

Diğer özel popülasyonlar

≥ 75 yaş ve üstü hastalarda BLİNCYTO® ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Genellikle, güvenilirlik; BLİNCYTO® ile tedavi gören yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) ve 65 yaştan daha genç olan hastalar arasında benzerdir. Ancak, yaşlı hastalar kognitif bozukluk, ensefalopati ve konfüzyon gibi ciddi nörolojik olaylara daha elverişlidirler.

Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda BLİNCYTO® ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kısa süre içinde BLİNCYTO®'nun önerilen terapötik dozunun 133 katının uygulandığı bir hasta dahil olmak üzere, doz aşımı olguları gözlenmiştir. Doz aşımı olayları önerilen terapötik doz ile gözlenen reaksiyonlarla tutarlı advers reaksiyonlar olmuş, bunlar arasında ateş, tremor ve baş ağrısı yer almıştır. Doz aşımı durumunda infüzyona geçici olarak ara verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir. Tüm toksisite ortadan kalktığında, infüzyonun kesilmesinden sonra 12 saatten daha erken bir süre olmamak üzere BLİNCYTO®'nun doğru terapötik dozda yeniden başlatılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC19

Etki mekanizması

Blinatumomab, özellikle B hücre serisinden gelen hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen CD19'a ve T hücresi yüzeyinde eksprese edilen CD3'e bağlanan bispesifik bir T hücresi bağlayıcı (BiTE®) antikor yapısıdır. T hücresi reseptör kompleksindeki (TCR) CD3 ile benign ve malign B hücrelerinde bulunan CD19'u bağlayarak endojen T hücrelerini aktive etmektedir. Blinatumomab immünoterapisinin anti-tümör aktivitesi özgün bir TCR'ye sahip olan T hücrelerine veya kanser hücrelerinin sunduğu peptid antijenlere bağlı değildir; ancak, poliklonal yapıdır ve hedef hücrelerdeki insan lökosit antijeninden (HLA) bağımsızdır. Blinatumomab T hücresi ile tümör hücresi arasındaki sitolitik sinapsın oluşmasına aracılık etmekte, proliferen olan hücrelerin ve istirahatte olan hedef hücrelerin öldürülmesi için proteolitik enzimlerin salımını sağlamaktadır. Blinatumomab hücre adezyonu moleküllerinin geçici up-regülasyonu, sitolitik proteinlerin üretimiyle, inflamatuvar sitokinlerin salıverilmesiyle ve T hücrelerinin poliferasyonu ile ilişkilidir ve CD19+ hücrelerinin eliminasyonuna yol açmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Çalışılan hastalarda tutarlı immün-farmakodinamik yanıtlar gözlenmiştir. 4 haftanın üzerinde devamlı infüzyon tedavisi esnasında, farmakodinamik yanıt; T-hücre aktivasyonu ve başlangıç redistribüsyon, ani periferik B-hücre azalması ve geçici sitokin yüksekliği ile karakterizedir.

Periferik T hücre redistribüsyonu (örn. kan damarları endoteline T hücre adezyonu ve/veya dokuya transmigrasyon) BLİNCYTO® infüzyonunun başlangıcında veya doz artırımında oluşmaktadır. T hücre sayısı başlangıçta 1 ila 2 gün içinde azalır ve daha sonra hastaların büyük çoğunluğunda 7 ila 14 gün arasında bazal seviyelere geri döner. T hücre sayısının bazalın üzerine çıkması (T hücre ekspansiyonu) birkaç hastada gözlenmiştir.

Hastaların büyük çoğunluğunda ≥ 5 mcg/m²/gün veya ≥ 9 mcg/gün dozlarındaki tedavi süresince periferik B hücre sayısı, aniden ölçülemeyen seviyeye düşer. Periferik B hücre

sayısında tedavi döngüleri arasındaki 2 haftalık BLİNCYTO® verilmeyen dönem süresince hiçbir iyileşme gözlenmemiştir. B hücrelerinde tamamlanmamış düşüş, 0,5 mcg/m²/gün ve 1,5 mcg/m²/gün dozlarda ve yüksek dozlarda birkaç yanıtızda görülmektedir.

IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , ve IFN- γ içeren sitokinler ölçülmüştür ve IL-6, IL-10 ve IFN- γ daha çok yükselmiştir. Sitokinlerdeki geçici yükseklik BLİNCYTO® infüzyonunun başlangıcını takiben ilk 2 günde gözlenmiştir. Yüksek sitokin seviyeleri infüzyon süresince 24 ila 48 saat içinde bazal seviyeye dönmektedir. Sonraki tedavi sikluslarında sitokin artışı, birkaç hastada birinci tedavi siklusunun ilk 48 saati ile karşılaştırıldığında daha az şiddetli olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalarda nüks veya yanıtız B-prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) bulunan, en az 18 yaşında olan toplam 225 hastaya BLİNCYTO® verilmiştir.

Çalışma 1'de, BLİNCYTO®'nun güvenlilik ve etkililiği nüks etmiş ve/veya yanıtız B-prekürsör ALL bulunan (ilk kez veya daha fazla nüks gelişen, yanıtız ya da hematopoetik kök hücre naklinden [HKHN] sonra nüks gelişen), en az 18 yaşında olan 36 hastanın (önerilen doza eşdeğer dozda tedavi alan 23 hastada) yer aldığı açık etiketli, çok merkezli bir doz artırma çalışmasında değerlendirilmiştir. 36 hastanın 15'ine (%41,7) BLİNCYTO® uygulanmadan allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştır. Tam remisyon/kısmi hematolojik iyileşmenin eşlik ettiği tam remisyon (CR/CRh*) oranı %69,4 olmuştur [36 hastanın 25'i (%95 GA: %51,9 - %83,7): 15 (%41,7; %95 GA: %25,5 - %59,2) CR; 10 (%27,8; %95 GA: %14,2 - %45,2) CRh*]. 25 hastanın 22'sinde (%88) hematolojik CR ile birlikte Minimal Rezidüel Hastalık (MRH) yanıtları da (PCR ile $< 1 \times 10^{-4}$ olan MRH şeklinde tanımlanır) saptanmıştır. Medyan remisyon süresi 8,9 ay olurken, medyan nüks etmeden sağkalım (RFS) 7,6 ay olmuştur. Medyan genel sağkalım (GS) 9,8 ay olarak belirlenmiştir.

Çalışma 2'de (N = 189), BLİNCYTO®'nun güvenlilik ve etkililiği açık etiketli, çok merkezli ve tek tedavi kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. En az 18 yaşında olup, Philadelphia kromozomu negatif nüks veya yanıtız B-prekürsör ALL bulunan hastalar (ilk kurtarma tedavisinde ≤ 12 aylık remisyon süresiyle nüks gelişen veya ilk kurtarma tedavisinden sonra nüks gelişen ya da yanıtız hale gelen veya allojenik HKHN sonraki 12 ay içinde nüks gelişen ve kemik iliğinde $\geq \%10$ blast bulunan) uygun olarak değerlendirilmiştir.

BLİNCYTO® sürekli IV infüzyon olarak uygulanmıştır. İlk döngüde başlangıç dozu 1 hafta süreyle 9 mcg/gün, sonrasında 3 hafta süreyle 28 mcg/gün olmuştur. Hedef doz olan 28 mcg/gün 2. döngüde ve sonraki döngülerde her bir döngünün 1. gününde başlanarak kullanılmıştır. Advers olay gelişmesi halinde doz ayarlaması yapılmasına izin verilmiştir. Tedavi edilen popülasyonda en az 1 infüzyon BLİNCYTO® uygulanan 189 hasta yer almış; medyan tedavi döngülerinin sayısı 2 olmuştur (aralık: 1 ila 5). BLİNCYTO® tedavisine yanıt veren ancak sonradan nüks gelişen hastalara yeniden BLİNCYTO® tedavisi alma seçeneği sunulmuştur. Tedavi alan hastalar genelinde medyan yaşın 39 olduğu (aralık: 18 ila 79 yaş), 189'inin 64'üne (%33,9) BLİNCYTO® uygulanmadan önce HKHN yapılmış olduğu ve bu 189 hastanın 32'sinin (%16,9) en az 2 adet kurtarma tedavisi almış olduğu belirlenmiştir.

Primer sonlanım noktası BLİNCYTO® tedavisinin 2 döngüsü içindeki CR/CRh* oranı olmuştur. Değerlendirilebilen 189 hastanın seksen biri (%42,9) 2 tedavi döngüsü içinde CR/CRh* elde etmiş, yanıtların büyük bölümü (81'de 64) tedavinin 1. döngüsünde ortaya

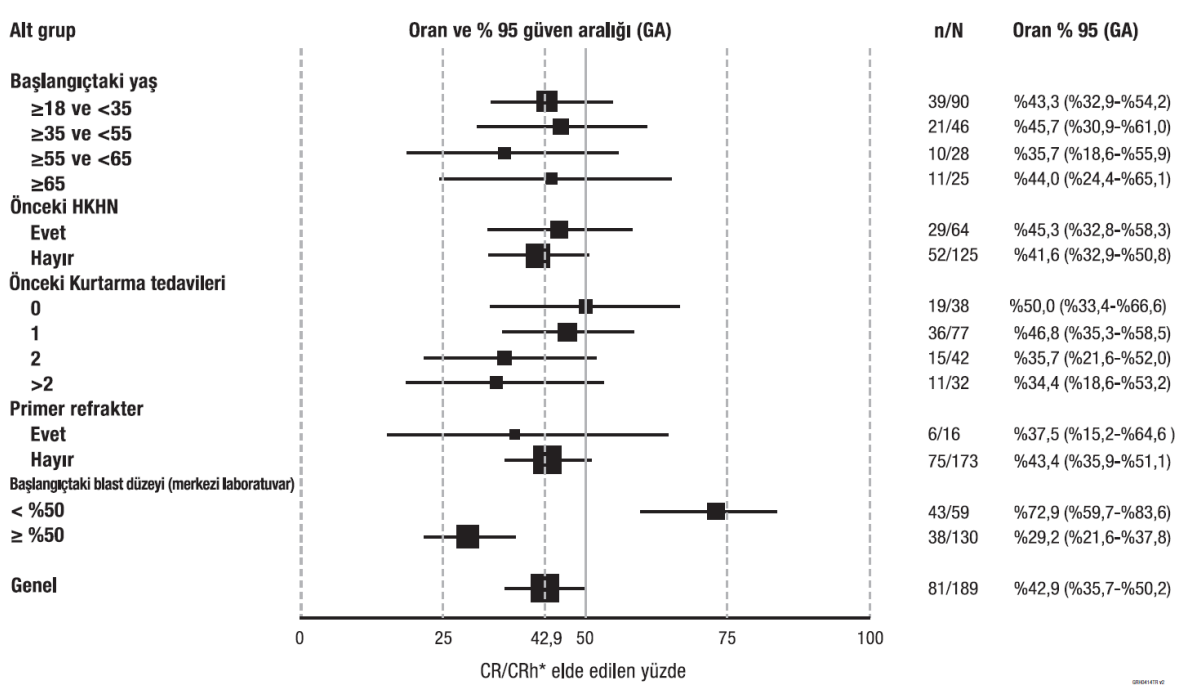
çıkmiştir. Çalışma 2'de elde edilen etkililik bulguları için bkz. Tablo 2 ve Şekil 1. Sonraki döngülerde dört hastada CR elde edilmiş, sonuç olarak kümülatif CR oranı %35,4 olmuştur (189'da 67; %95 GA: %28,6 - %42,7). 189 hastanın 32'sine (%16,9) BLİNCYTO® ile indüklenen CR/CRh* sırasında allojenik HKHN yapılmıştır.

Tablo 2. Philadelphia kromozomu negatif nüksetmiş veya yanıtız B-prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) bulunan, en az 18 yaşındaki hastalara ilişkin etkililik bulguları (Çalışma 2)

N = 189	
Tam remisyon (CR) ^a /Kısmi hematolojik iyileşmenin eşlik ettiği tam remisyon (CRh*) ^b , n(%) [%95 GA]	81 (%42,9) [%35,7 - %50,2]
CR, n (%) [%95 GA]	63 (%33,3) [%26,7 - %40,5]
CRh*, n (%) [%95 GA]	18 (%9,5) [%5,7 - %14,6]
Blastsız hipoplastik veya aplastik kemik iliği ^c , n (%) [%95 GA]	17 (%9) [%5,3 - %14,0]
Kısmi remisyon ^d , n (%) [%95 GA]	5 (%2,6) [%0,9 - %6,1]
CR/CRh* için medyan nüks gelişmeden ^e sağkalım (RFS) [%95 GA]	5,9 ay [4,8 ila 8,3 ay]
Medyan genel sağkalım, [%95 GA]	6,1 ay [4,2 ila 7,5 ay]

- ^a. CR kemik iliğinde $\leq$ %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının tam olarak iyileşmiş olması (trombosit $> 100.000/\text{mikrolitre}$ ve mutlak nötrofil sayısı [ANC] $> 1.000/\text{mikrolitre}$) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^b. CRh* kemik iliğinde $\leq$ %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının kısmi olarak iyileşmiş olması (trombosit $> 50.000/\text{mikrolitre}$ ve ANC $> 500/\text{mikrolitre}$) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^c. Blastsız hipoplastik veya aplastik kemik iliği, kemik iliğinde $\leq$ %5 blast bulunması, hastalık kanıtı olmaması ve periferik kan sayımlarının yetersiz düzeyde iyileşmiş olması (trombosit $\leq 50.000/\text{mikrolitre}$ ve/veya ANC $\leq 500/\text{mikrolitre}$) şeklinde tanımlanmıştır.
- ^d. Kısmi remisyon, kemik iliğinde blast oranının %6 ile %25 arasında olması ve başlangıca göre en az %50 azalma olması şeklinde tanımlanmıştır.
- ^e. Nüks, hematolojik nüks (tam yanıtın ardından kemik iliğinde %5'in üzerinde CR blastlar) veya ekstramedüller nüks olarak tanımlanmıştır.

Şekil 1: Alt Gruba Göre İlk İki Döngü Sırasında CR/CRh* Oranı (Çalışma 2)



n = belirtilen grupta birinci döngü sonunda CR veya CRh* elde eden hasta sayısı.
N = belirtilen gruptaki toplam hasta sayısı.

Sağkalımın daha ileri düzeyde değerlendirilmesi için, 1. ve 2. döngülerin 5. haftasında yanıt verenler ile yanıt vermeyenlerin karşılaştırıldığı, önceden belirlenen bir dönüm noktası analizi yapılmıştır. Medyan genel sağkalım 1. döngü analizinde CR/CRh* elde edilen hastalarda 11,2 ay (%95 GA: 7,8 ay ila tahmin edilemeyen üst sınır) (N = 60), yanıt vermeyenlerde 3,0 ay (%95 GA: 2,4 ila 4 ay) (N = 101) olarak belirlenmiştir. Medyan genel sağkalım 2. döngü analizinde CR/CRh* elde edilen hastalarda 9,9 ay (%95 GA: 6,8 ay ila tahmin edilemeyen üst sınır) (N = 79), yanıt vermeyenlerde 2,7 ay (%95 GA: 1,6 ila 4,5 ay) (N = 50) olarak belirlenmiştir.

Önceden belirlenen araştırma amaçlı bir analizde, CR/CRh* bulunan ve MRH'nin değerlendirilebildiği 73 hastanın 60'ında (%82,2) MRH yanıtı da (PCR ile $< 1 \times 10^{-4}$ olan MRH şeklinde tanımlanır) saptanmıştır.

Çalışma 3'te, BLİNCYTO® Philadelphia pozitif ALL bulunan 5 hasta (%4,3) dahil MRH bulunan en az 18 yaşındaki 116 hastanın yer aldığı çok merkezli, tek tedavi kollu bir doğrulama çalışmasında değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası bir BLİNCYTO® döngüsünden sonra MRH olmaması ile tanımlanan tam MRH yanıtına ulaşan hastaların oranı olarak belirlenmiştir. Bir tedavi döngüsü sonrasında tam MRH yanıtı elde edilen hastaların yüzdesi %77,9 olarak belirlenmiştir (%95 GA: %69,1 - %85,1).

Kurtarma tedavisi uygulanan hastalardaki temel klinik sonuçlara ilişkin bir özet sunulması amacıyla, nüks veya yanıtız ALL bulunan yetişkinlere ait geçmiş verilerin değerlendirildiği çok merkezli birleştirilmiş bir analiz (**Çalışma 4**) yapılmıştır (CR verileri bulunan n = 694; GS verileri bulunan n = 1.112). CR tanımı periferik kan sayımında tam iyileşme ile birlikte tam kemik iliği iyileşmesi olan hastaların yanı sıra bazı merkezlerde periferik kan sayımında kısmi iyileşme olan hastaları da içermiştir. Geçmişe ait veriler arasında nüks etmiş veya yanıtız ALL bulunan ve ilk tedaviden sonraki 12 ay içinde nüks gelişen, önceki

tedaviye/tedavilere yanıtı olmayan, allojenik HKHN sonrasındaki 12 ay içinde nüks gelişen ya da ikinci veya daha ileri bir kurtarma tedavisi gerektiren hastalar yer almıştır. Çalışma 2'de bu hastalar arasında hasta profiline göre ayarlanan CR oranının %23,8 (%95 GA: %19,8 - %27,5) ve medyan GS'nin 3,3 ay olduğu görülmüştür (%95 GA: 2,8 ila 3,6 ay).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Geçerli değildir, veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Blinatumomabın sürekli intravenöz infüzyonuyla terminal faz (V_z) temelinde tahmin edilen ortalama (SS) dağılım hacmi 4,52 (2,89) L olmuştur.

Biyotransformasyon

Blinatumomabın metabolik yolu karakterize edilmemiştir. Diğer protein bazlı terapötikler gibi BLİNCYTO®'nun da katabolik yollarla küçük peptidlere ve aminoasitlere bozunması beklenmektedir.

Eliminasyon

Klinik çalışmalarda blinatumomab alan hastalarda sürekli intravenöz infüzyonla tahmin edilen ortalama (SS) sistemik klerens 2,92 (2,83) L/saat olmuştur. Ortalama (SS) yarılanma ömrü 2,11 (1,42) saat olarak belirlenmiştir. Test edilen klinik dozlarda ihmal edilebilir miktarda blinatumomab idrarla atılmıştır.

Vücut ağırlığı, Vücut yüzey alanı, Cinsiyet ve Yaş

Demografik özelliklerin blinatumomab farmakokinetiği üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla bir popülasyon farmakokinetiği analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yaş (18 ila 80 yaş), cinsiyet, vücut ağırlığı (44 ila 134 kg) ve vücut yüzey alanının (1,39 ila 2,57 m²) blinatumomabın farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini düşündürmektedir. Vücut ağırlığı 45 kg'ın altında olan yetişkinler için blinatumomab ile deneyim çok kısıtlıdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Yetişkin hastalarda blinatumomabın farmakokinetik özelliklerinin 5 ila 90 mcg/m²/gün (yaklaşık 9 ila 162 mcg/gün dozuna eşdeğer) aralığında doğrusal olduğu görülmektedir. Sürekli intravenöz infüzyon sonrasında, serumdaki kararlı durum konsantrasyonuna (C_{ss}) bir gün içinde ulaşılmış ve bu konsantrasyon zaman içinde stabil kalmıştır. Ortalama C_{ss} değerlerindeki artış yaklaşık olarak test edilen aralıktaki dozla orantısız olmuştur. Nüksetmiş/yanıtı olmayan ALL tedavisine yönelik klinik 9 mcg/gün ve 28 mcg/gün dozlarında, ortalama (SS) C_{ss} sırasıyla 211 (258) pg/mL ve 621 (502) pg/mL olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda blinatumomab ile ilgili formal farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

Farmakokinetik analizler orta dereceli böbrek disfonksiyonu olan hastalar ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında ortalama blinatumomab klerens değerleri bakımından yaklaşık 2 kat fark olduğunu göstermiştir. Hastalar arasında yüksek oranda değişkenlik olduğu saptandığı için (%95,6'ya varan %CV) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda klerens verileri temel olarak böbrek fonksiyonu normal olanlarda görülen aralık dahilinde olduğundan, böbrek fonksiyonu üzerinde klinik açıdan anlamlı klinik sonuçlar beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda blinatumomab ile ilgili farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. Başlangıçtaki ALT ve AST düzeyleri karaciğer yetmezliğinin blinatumomab klerensi üzerine etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Popülasyona dayalı farmakokinetik analizleri ALT veya AST düzeyleri ile blinatumomab klerensi arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur.

İlaç Etkileşimleri

İnsan hepatositlerinin kullanıldığı *in vitro* bir testin bulguları blinatumomabın CYP450 enziminin aktivitelerini etkilemediğini düşündürmektedir.

Sitokinlerde geçici yükselme olması CYP450 enzimlerinin etkilerini etkileyebilir. Fizyolojik bazlı farmakokinetik (PBPK) model temelinde, geçici sitokin yükselmesinin CYP450 enzimlerinin etkileri üzerine etkisi %30'un altında kalmış, bir haftadan kısa sürmüş ve duyarlı CYP450 substratlarına maruziyet üzerindeki etki 2 kattan az olmuştur. Bu nedenle, blinatumomab aracılı sitokin yükselmesinin klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimi potansiyeli düşük gibi görünmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda kullanıma ilişkin deneyim sınırlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Blinatumomab yalnızca şempanzelerde çapraz reaksiyona neden olmaktadır. Sonuç olarak, blinatumomab ile ilgili klinik öncesi güvenlik verileri sınırlıdır. Klinik dışı testte kullanılmak üzere farelerde benzer biyolojik aktiviteye sahip bir mürin vekil molekülü geliştirilmiştir. Farelerde mürin vekil molekülü ile yapılan çalışmalarda 13 haftaya kadar elde edilen veriler sitokinlerin salıverilmesi, lökosit sayısında azalma, B hücrelerinde deplasyon, T hücrelerinde azalma ve lenfoid dokularda hücreselliliğin azalması dahil beklenen farmakolojik etkileri ortaya çıkmıştır. Bu etkiler tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur.

Blinatumomab ile üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. Farelerde yapılan bir embriyofetal gelişim toksisitesi çalışmasında, mürin vekil plasentadan sınırlı bir ölçüde geçmiş (fetal-maternal serum konsantrasyonu oranı <%1) ve embriyofetal toksisite veya teratojenisiteye neden olmamıştır. Gebe farelerde B- ve T- hücrelerinde beklenen azalmanın olduğu görülmüş ancak fetuslardaki hematolojik etkiler değerlendirilmemiştir. Tedavinin fertilité üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Mürin vekil kullanılarak yapılan toksisite çalışmalarında erkek ya da dişi üreme organlarında herhangi bir etki görülmemiştir.

Mutajenisite

Blinatumomab ile mutajenisite çalışması yapılmamış olmakla birlikte, blinatumomabın DNA veya kromozomlarda değişikliğe neden olması beklenmemektedir.

Karsinojenisite

Blinatumomab ile herhangi bir karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tıbbi Ürün:

Sitrik asit monohidrat
Trehaloz dihidrat
Lizin hidroklorür
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit

IV Çözelti Stabilizörü:

Sitrik asit monohidrat
Lizin hidroklorür
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

BLİNCYTO® polyolefin, PVC non-di-etilhekzil fitalat (non-DEHP) veya etilen vinil asetat (EVA) infüzyon torbaları/pompa kasetleri ile uyumludur.

6.3 Raf ömrü

BLİNCYTO® flakon: 60 ay

IV Çözelti Stabilizörü flakonu: 60 ay

BLİNCYTO® ve IV Çözelti Stabilizörü flakonu 2°C ila 8°C' de (buzdolabında), ışıktan korunarak saklanmalıdır.

BLİNCYTO® açıldıktan sonraki saklama koşulları Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3: BLİNCYTO® ve IV Çözelti Stabilizörü İçin Saklama Koşulları

Liyofilize BLİNCYTO® flakonu ve IV Çözelti Stabilizörü için maksimum saklama süresi *	Maksimum saklama süresi sulandırılmış BLİNCYTO® flakonu için*		Maksimum saklama süresi (İnfüzyon süresi dahil) BLİNCYTO® İnfüzyonluk Çözelti İçeren IV Torbası için	
Oda Sıcaklığı 25°C'ye kadar	Oda Sıcaklığı 25°C'ye kadar	Soğuk Koşullarda 2°C ila 8°C	Oda Sıcaklığı 25°C'ye kadar	Soğuk Koşullarda 2°C ila 8°C
8 saat	4 saat	24 saat	96 saat†	10 gün†

* BLİNCYTO® flakonları ve IV Çözelti Stabilizörü saklandığı sürece ışıktan korunmalıdır.

† Saklama süresi infüzyon süresini de içerir. BLİNCYTO® infüzyonluk çözelti içeren IV torbası belirtilen süre ve sıcaklık çerçevesinde uygulanmadığı takdirde atılmalı, tekrar buzdolabına koyulmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

BLİNCYTO® ve IV Çözelti Stabilizörü flakonlarını ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj boyutu: 1 BLİNCYTO® flakonu ile 1 flakon IV Çözelti Stabilizatörü.

Bir BLİNCYTO® kutusunda bulunanlar:

- BLİNCYTO® tek kullanımlık flakon içinde steril, koruyucu içermeyen, beyaz-beyazımsı liyofilize toz (38,5 mcg/flakon) olarak ve
- IV Çözelti Stabilizörü 10 mL'lik tek kullanımlık cam flakon içinde steril, koruyucu içermeyen, renksiz-açık sarı, berrak çözelti olarak sunulmaktadır. BLİNCYTO®'yu sulandırmak için IV Çözelti Stabilizörü kullanılmamalıdır.

6.6 Beşeri tıbbi ürün atıklarının imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

KULLANIM VE HAZIRLANMASINA YÖNELİK BİLGİLER

Gerekli Malzemelerin Tedarik Edilmesi

NOT: 1 kutu BLİNCYTO® içinde 1 BLİNCYTO® flakonu ile 1 flakon IV Çözelti Stabilizörü yer almaktadır.

Hazırlamaya başlanmadan önce, aşağıdakiler tedarik edilmelidir:

- 10 mL/saat hızda 24 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün dozunun, 5 mL/sa hızda 48 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün dozunun, 3,3 mL/sa hızda 72 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün dozunun ve 10 mL/sa hızda 24 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün dozunun hazırlanması için 1 kutu BLİNCYTO®
- 2,5 mL/saat hızda 96 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün dozunun ve 5 mLsa hızda 48 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün dozunun hazırlanması için 2 kutu BLİNCYTO®
- 3,3 mL/saat hızda 72 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün dozunun hazırlanması için 3 kutu BLİNCYTO®
- 2,5 mL/saat hızda 96 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün dozunun hazırlanması için 4 kutu BLİNCYTO®

Aşağıdakilerin de hazır bulunması gerekmektedir, ancak bunlar kutuya dahil değildir:

- Steril, tek kullanımlık şırıngalar
- 21 ila 23 gauge iğne(ler) (önerilir)
- Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su
- 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası
 - Aseptik taşıma sayısının azaltılması için, 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbasının kullanılması önerilir. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olmak üzere hacim fazlası içerir. Bu bölümde yer alan BLİNCYTO® doz hesaplamaları başlangıç sıvı hacminin 265 mL ila 275 mL %0,9'luk Sodyum Klorür olmasına dayanmaktadır.
 - Yalnızca polyolefin, PVC non-di-etilhekzil fitalat (non-DEHP) veya etilen vinil asetat (EVA) infüzyon torbaları/pompa kasetleri kullanılmalıdır.
- Polyolefin, PVC non-DEHP veya EVA IV tüp ile steril, pirojenik olmayan, düşük protein bağlamalı, 0,2 mikronluk hat içi filtre kullanılmalıdır.
 - IV tüpün infüzyon pompasıyla uyumlu olmasına dikkat edilmelidir.

Aseptik Hazırlık

BLİNCYTO® flakon antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, infüzyon çözeltisi hazırlanırken aseptik teknik kurallarına katı şekilde bağlı kalınmalıdır. Yanlışlıkla kontaminasyon olmasının önlenmesi için BLİNCYTO® aseptik standartlar doğrultusunda hazırlanmalıdır, bu standartlar aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Steril koşullarda hazırlanmalıdır.
- Hazırlık ISO Sınıf 5 laminar akış çeker ocakta veya daha iyi koşullarda yapılmalıdır.
- Karıştırmanın yapıldığı alan, periyodik izleme doğrulanmak üzere uygun çevresel spesifikasyonları karşılamalıdır.
- Personel aseptik manipülasyon ve onkoloji ilaçlarını hazırlama konusunda uygun eğitim almış olmalıdır.
- Personel uygun koruyucu giysi ve eldivenlerle çalışmalıdır.
- Eldivenler ve yüzeyler dezenfekte edilmelidir.

BLİNCYTO® İnfüzyonluk Çözeltinin Kullanıma Hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV Torbası Kullanılarak Hazırlanması

6.6.1 10 mL/saat hızda 24 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerekğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonun atılmalıdır.
3. 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak bir flakon BLİNCYTO® sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.
 - Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ila açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökelti olan çözelti kullanılmamalıdır.
5. Sulandırılan 0,83 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 1 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
8. Hemen kullanılacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.2 5 mL/sa hızda 48 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerekğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonun atılmalıdır.
3. 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak bir flakon BLİNCYTO® sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.

- Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ile açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökme olan çözelti kullanılmamalıdır.
 5. Sulandırılan 1,7 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 3 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
 6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
 7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
 8. Hemen kullanılmayacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.3 3,3 mL/sa hızda 72 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerektiğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakon atılmalıdır.
3. 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak bir flakon BLİNCYTO® sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.
 - Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ile açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökme olan çözelti kullanılmamalıdır.
5. Sulandırılan 2,5 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 3 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
8. Hemen kullanılmayacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.4 2,5 mL/sa hızda 96 saatlik infüzyonla uygulanan 9 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerektiğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonun atılmalıdır.
3. İki adet BLİNCYTO® flakonun kullanılmalıdır. BLİNCYTO® flakonun 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.
 - Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ila açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökelti olan çözelti kullanılmamalıdır.
5. Sulandırılan 3,3 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 3 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır (bir flakondan 2,0 mL, ikinci flakondan ise 1,3 mL alınmalıdır). Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
8. Hemen kullanılacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.5 10 mL/sa hızda 24 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerektiğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonun atılmalıdır.
3. 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak bir flakon BLİNCYTO® sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.

- Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ile açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökme olan çözelti kullanılmamalıdır.
 5. Sulandırılan 2,6 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 3 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
 6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
 7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
 8. Hemen kullanılmayacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.6 5 mL/sa hızda 48 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerektiğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonları atılmalıdır.
3. İki adet BLİNCYTO® flakonu kullanılmalıdır. BLİNCYTO® flakonu 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.
 - Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ile açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökme olan çözelti kullanılmamalıdır.
5. Sulandırılan 5,2 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 3 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır (bir flakondan 2,7 mL, ikinci flakondan ise 2,5 mL alınmalıdır). Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
8. Hemen kullanılmayacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.7 3,3 mL/sa hızda 72 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerektiğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonları atılmalıdır.
3. Üç adet BLİNCYTO® flakonu kullanılmalıdır. BLİNCYTO® flakonu 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.
 - Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ila açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökelti olan çözelti kullanılmamalıdır.
5. Sulandırılan 8,0 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 5 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır (ilk iki flakondan 2,8 mL, üçüncü flakondan ise 2,4 mL alınmalıdır). Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
8. Hemen kullanılacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

6.6.8 2,5 mL/sa hızda 96 saatlik infüzyonla uygulanan 28 mcg/gün BLİNCYTO®'nun hazırlanması

1. Kullanıma hazır 250 mL'lik %0,9 Sodyum Klorürlü IV torbası kullanılmalıdır. 250 mL'lik kullanıma hazır IV torbaları tipik olarak toplam 265 ila 275 mL olacak şekilde hacim fazlası içerir. Gerektiğinde, %0,9 Sodyum Klorür eklenerek veya çıkarılarak, başlangıç hacmi 265 ile 275 mL arasında olacak şekilde IV torbasının hacmi ayarlanmalıdır.
2. 5,5 mL'lik IV Çözelti Stabilizörü aseptik koşullarda 10 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır. Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır. Kalan IV Çözelti Stabilizörü flakonları atılmalıdır.
3. Dört adet BLİNCYTO® flakonu kullanılmalıdır. BLİNCYTO® flakonu 5 mL'lik şırınga ile 3 mL koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak sulandırılmalıdır. Sulandırma sırasında koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Su flakonun yan yüzüne doğru yönlendirilmelidir. Aşırı köpük oluşumunun engellenmesi için içerik hafifçe döndürerek karıştırılmalıdır. Çalkalamayınız.
 - BLİNCYTO®'yu IV Çözelti Stabilizörü ile sulandırmayınız.

- Koruyucu içermeyen Steril Enjeksiyonluk Suyun liyofilize tozla karıştırılması toplam hacmin 3,08 mL ve nihai BLİNCYTO® konsantrasyonunun 12,5 mcg/mL olmasıyla sonuçlanır.
4. Sulandırılan çözelti sulandırma sırasında ve infüzyondan önce tanecik içerip içermediği ve renk değişimi olup olmadığı bakımından görsel olarak incelenmelidir. Kullanılacak olan çözelti berrak - hafif opak arası, renksiz ile açık sarı olmalıdır. Bulanıklık veya çökelme olan çözelti kullanılmamalıdır.
 5. Sulandırılan 10,7 mL BLİNCYTO® aseptik koşullarda 5 mL'lik şırınga kullanılarak IV torbasına aktarılmalıdır (ilk üç flakondan 2,8 mL, dördüncü flakondan ise 2,3 mL alınmalıdır). Köpük oluşmasından kaçınmak için içerik hafifçe karıştırılmalıdır.
 6. IV tüp aseptik koşullar altında 0,2 mikronluk hat içi steril filtreli IV torbasına bağlanmalıdır.
 7. IV torbasındaki hava boşaltılmalı ve IV hat yalnızca hazırlanan infüzyonluk çözeltiyle yıkanmalıdır. %0,9 Sodyum Klorür ile yıkama yapılmamalıdır.
 8. Hemen kullanılmayacak ise 2°C ila 8°C'de muhafaza edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mahallesi, Meltem Sok.
No: 10, Kule: 2, Kat: 25,
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/680

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSATIN YENİLENMESİ

İlk ruhsat tarihi: 14/09/2017
Yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ