



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

بلیناتومومب

(Blinatumomab)

بهار ۱۴۰۵

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر سید اسداله موسوی – دبیر بورد فوق تخصصی خون و سرطان بالغین

دکتر جمشید سلام زاده – دبیر بورد تخصصی داروسازی بالینی

دکتر حسن ابوالقاسمی – دبیر بورد فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر زهرا جهانگرد – متخصص داروسازی بالینی و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

گروه استاندارد سازی و تعرفه خدمات بستری و سرپایی دفتر نظارت و پایش مصرف فرآورده های سلامت سازمان غذا و دارو

تحت نظر:

دکتر سید سجاد رضوی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت

بهداشت

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
بلیناتومومب For injection: 35 mcg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution	تجویز بستری- سرپایی (تحت نظر) در B- ALL Cell به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی با سرعت جریان ثابت با استفاده از پمپ تزریق می‌تواند به بصورت ۲۴، ۴۸، تجویز	فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان و بزرگسالان	حساسیت شناخته شده به بلیناتومومب و یا هر جز از فرمولاسیون دارو	درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد، CD19 مثبت، سلول های پیش ساز B با MRD مثبت (حداقل باقی مانده بیماری بزرگتر یا برابر با ۰.۱ درصد است) در complete remission اول یا دوم، در بزرگسالان و شیرخواران یک ماهه و بزرگتر	درمان شامل ۱ دوره القایی و به دنبال آن تا ۳ دوره اضافی برای تثبیت (در مجموع تا ۴ دوره) است.	-بیمارانی که وزن آنها ۴۵ کیلوگرم یا بیشتر است، دوز ثابتی دریافت می‌کنند. برای بیمارانی که وزن آنها کمتر از ۴۵ کیلوگرم است، دوز با محاسبه سطح بدن بیمار (BSA) در نظر گرفته می‌شود.
				درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد، CD19 مثبت، سلول های پیش ساز B عود کرده و یا مقاوم به درمان در بزرگسالان و شیرخواران یک ماهه و بزرگتر	یک دوره درمانی شامل حداقل دو سیکل بلیناتومومب می باشد ^۱ . درمان شامل حداکثر ۲ دوره القایی و به دنبال آن ۳ دوره اضافی برای تثبیت و حداکثر ۴ دوره اضافی درمان مداوم (در مجموع تا ۹ دوره) است. دقت شود دوره بدون درمان در دوره های درمان مداوم ۵۶ روزه است.	-پیش‌درمانی با دوز مناسب کورتیکواستروئید با توجه به اندیکاسیون توصیه می شود. -هر بسته دارو بلیناتومومب حاوی یک ویال پودر لیوفلیزه بلیناتومومب و یک ویال محلول داخل وریدی تثبیت کننده است.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
	شود. دقت شود طبق بروشور فرآورده، آماده سازی محلول برای انفوزیون بیشتر از ۴۸ ساعت نیاز به نرمال سالین باکتریواستاتیک دارای مواد نگهدارنده دارد. (در زمان نگارش این پروتکل فعلا موجود نیست) با توجه به پیچیدگی ها در مرحله آماده سازی این دارو، این امر باید کاملا مطابق با			درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد، CD19 مثبت، سلول های پیش ساز B، کروموزوم فیلادلفیا منفی، در فاز consolidation در شیمی درمانی مولتی فاز در بزرگسالان و شیرخواران یک ماهه و بزرگتر.	یک دوره مونوتراپی بلیناتومومب در دوره consolidation شامل ۲۸ روز تزریق مداوم و به دنبال آن یک دوره ۱۴ روزه بدون درمان می باشد. بلیناتومومب در چرخه های تثبیتی ۱ و ۲ می تواند تجویز شود و پس از آن ۳ چرخه شیمی درمانی تثبیتی، سپس یک چرخه بلیناتومومب، سپس یک چرخه دیگر شیمی درمانی تثبیتی و سپس یک چرخه چهارم بلیناتومومب (در مجموع ۸ چرخه درمان تثبیتی که ۴ تای آنها بلیناتومومب است) میتواند تجویز شود.	محلول داخل وریدی تثبیت کننده برای رقیق کردن یا آماده سازی (reconstitution) بلیناتومومب استفاده نگردد. - محلول داخل وریدی تثبیت کننده محلول داخل وریدی برای اضافه کردن به کیسه تزریق داخل وریدی (به منظور جلوگیری از چسبندگی بلیناتومومب به کیسه و لوله های تزریق داخل وریدی) استفاده می شود.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
	بروشور فرآورده و توسط فرد آموزش دیده صورت گیرد.					

➤ درمان B-Cell ALL دارای CD19 که عود کرده و یا به درمان مقاوم است:

چرخه درمان	بیماران با وزن کمتر از ۴۵ کیلوگرم	بیماران با وزن ۴۵ کیلوگرم یا بیشتر
چرخه القایی ۱		
روزهای ۱ تا ۷	۵ میکروگرم بر متر مربع در روز 5 mcg/m ² /day (از ۹ میکروگرم در روز بیشتر نشود)	۹ میکروگرم در روز تزریق مداوم وریدی 9 mcg/day
روزهای ۸ تا ۲۸	۱۵ میکروگرم بر متر مربع در روز 15 mcg/m ² /day (از ۲۸ میکروگرم در روز بیشتر نشود)	۲۸ میکروگرم در روز تزریق مداوم وریدی 28 mcg/day
روزهای ۲۹ تا ۴۲	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)
چرخه القایی ۲		
روزهای ۱ تا ۲۸	۱۵ میکروگرم بر متر مربع در روز 15 mcg/m ² /day	۲۸ میکروگرم در روز تزریق مداوم وریدی 28 mcg /day

	(از ۲۸ میکروگرم در روز بیشتر نشود)	
روزهای ۲۹ تا ۴۲	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)
چرخه‌های consolidation یا چرخه های اضافه ۳ تا ۵ (گاه‌ها تا ۹ چرخه) (سیکل ۶ تا ۹ زمان استراحت ۵۶ روزه دارد)		
روزهای ۱ تا ۲۸	۱۵ میکروگرم بر متر مربع در روز 15 mcg/m ² /day (از ۲۸ میکروگرم در روز بیشتر نشود) سپس ۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)	۲۸ میکروگرم در روز تزریق مداوم وریدی 28 mcg/day سپس ۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)

➤ **MRD با B B-Cell ALL (حداقل باقی مانده بیماری) مثبت و پس از رسیدن به CR:**

این دوره از ۱ تا ۴ چرخه این دوره شامل یک چرخه القایی و ۲ تا ۴ چرخه تثبیتی بوده و بسته به شرایط پاکسازی MRD و پروتکل درمانی، طول خواهد کشید.

چرخه درمانی	بیماران با وزن کمتر از ۴۵ کیلوگرم	بیماران با وزن ۴۵ کیلوگرم یا بیشتر
روزهای ۱ تا ۲۸ این دارو با این اندیکاسیون و دوز در سیکل های ۱، ۲، ۶ و ۸ از درمان ترکیبی با شیمی درمانی تجویز می گردد	۱۵ میکروگرم بر متر مربع در روز تزریق مداوم وریدی 15 mcg/m ² /day (از ۲۸ میکروگرم در روز بیشتر نشود)	۲۸ میکروگرم در روز تزریق مداوم وریدی 28 mcg/day
روزهای ۲۹ تا ۴۲	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)

➤ درمان B-Cell ALL در فاز consolidation:

میزان دوز در هر چرخه، بسته به وضعیت MRD تعیین می شود، ولیکن زمان و تعداد چرخه های درمانی، به پروتکل درمانی وابسته است هنگامیکه به عنوان Consolidation در خط اول درمانی در بیماران فیلادلفیا منفی و CD19+ B-Cell ALL استفاده می شود.

زمان بندی	بیماران با وزن کمتر از ۴۵ کیلوگرم	بیماران با وزن ۴۵ کیلوگرم یا بیشتر
روزهای ۱ تا ۲۸	۱۵ میکروگرم بر متر مربع در روز تزریق مداوم وریدی 15 mcg/m ² /day (از ۲۸ میکروگرم در روز بیشتر نشود)	۲۸ میکروگرم در روز تزریق مداوم وریدی 28 mcg/day
روزهای ۲۹ تا ۴۲	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)	۱۴ روز فاصله بدون درمان (استراحت)

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)

• درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد سلول های پیش ساز B با MRD (حداقل باقی مانده بیماری) مثبت:

پیش درمانی با دوز مناسب کورتیکواستروئید توصیه می شود:

- بزرگسال: ۱ ساعت قبل از اولین دوز بلیناتومومب در هر سیکل، معادل ۱۰۰ میلی گرم پردنیزون وریدی یا معادل آن (دگزامتازون ۱۶ میلی گرم) تجویز شود.

-اطفال: قبل از اولین دوز بلیناتومومب در اولین سیکل و هنگام شروع مجدد انفوزیون پس از وقفه ۴ ساعته یا بیشتر در سیکل اول، با ۵mg/m² دگزامتازون به صورت داخل وریدی یا خوراکی، تا حداکثر دوز ۲۰ میلی گرم، پیش درمان انجام شود.

• درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد سلول های پیش ساز B که عود کرده و یا مقاوم به درمان است:

پیش درمانی با دوز مناسب کورتیکواستروئید توصیه می شود:

- بزرگسال: ۱ ساعت قبل از اولین دوز بلیناتومومب در هر سیکل، قبل از دوز مرحله‌ای (سیکل ۱ روز ۸) و هنگام شروع مجدد تزریق پس از وقفه ۴ ساعته یا بیشتر، با ۲۰ میلی گرم دگزامتازون به صورت داخل وریدی یا خوراکی پیش‌درمانی انجام شود.

- اطفال: قبل از اولین دوز بلیناتومومب در اولین سیکل، قبل از دوز مرحله‌ای (سیکل ۱ روز ۸) و هنگام شروع مجدد انفوزیون پس از وقفه ۴ ساعته یا بیشتر در اولین سیکل، با $5\text{mg}/\text{m}^2$ دگزامتازون به صورت داخل وریدی یا خوراکی، تا حداکثر دوز ۲۰ میلی گرم، پیش‌درمانی انجام دهید.

• درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد سلول‌های پیش‌ساز B در فاز consolidation:

پیش‌درمانی با دوز مناسب کورتیکواستروئید توصیه می‌شود:

- بزرگسال: یک ساعت قبل از اولین دوز بلیناتومومب در هر سیکل، ۲۰ میلی گرم دگزامتازون به صورت داخل وریدی تجویز شود.

- اطفال: قبل از اولین دوز بلیناتومومب در اولین سیکل، قبل از دوز مرحله‌ای (سیکل ۱ روز ۸) و هنگام شروع مجدد انفوزیون پس از وقفه ۴ ساعته یا بیشتر در اولین سیکل، با $5\text{mg}/\text{m}^2$ دگزامتازون به صورت داخل وریدی یا خوراکی، تا حداکثر دوز ۲۰ میلی گرم، پیش‌درمانی انجام دهید.

• به منظور جلوگیری از عود ALL سیستم عصبی مرکزی، شیمی‌درمانی بصورت تزریق داخل نخاعی بصورت پروفیلاکسی قبل و در طول درمان با بلیناتومومب توصیه می‌شود.

• بستری شدن در بیمارستان:

بیمارانی که بلیناتومومب دریافت می‌کنند، در موارد MRD مثبت یا درمان تحکیمی در سیکل اول ۳ روز و در سیکل دوم ۲ روز نیاز به بستری است. در سیکل‌های بعد یا شروع مجدد بعد از توقف بیشتر و مساوی ۴ ساعت نیاز به تحت نظر گرفتن دقیق توسط ارائه دهندگان مراقبت‌های سلامت می‌باشد.

بیمارانی که بلیناتومومب دریافت می‌کنند، در موارد عود یا مقاومت به درمان در سیکل اول ۹ روز و در سیکل دوم ۲ روز نیاز به بستری است. در سیکل‌های بعد یا شروع مجدد بعد از توقف بیشتر و مساوی ۴ ساعت نیاز به تحت نظر گرفتن دقیق توسط ارائه دهندگان مراقبت‌های سلامت می‌باشد.

- انجمن سرطان‌شناسی بالینی آمریکا (ASCO) غربالگری و مدیریت ویروس هپاتیت B را با استفاده از آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B، آنتی‌بادی هسته هپاتیت B، IgG کل یا IgG و آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B قبل از شروع (یا در ابتدای) درمان توصیه می‌کند. درمان برای نتایج غربالگری به تأخیر نیفتد. تشخیص عفونت مزمن یا قبلی HBV نیاز به ارزیابی خطر برای تعیین الزامات پیشگیری ضد ویروسی، نظارت و پیگیری دارد.

• توصیه ها :

- اگر حین درمان با بلیناتومومب هپاتوتوکسیسیته حاد رخ داد بطوریکه ترانس آمینازها < 5 برابر حد بالای نرمال یا اگر بیلی روبین کل < 3 برابر حد بالای نرمال شد، درمان متوقف شود.
- اگر به علت بروز عوارض دارویی بلیناتومومب، درمان کمتر از ۷ روز متوقف شد، همان سیکل تا ۲۸ روز ادامه یابد (با احتساب روزهای قبل و بعد از وقفه در آن چرخه) در غیراینصورت یک سیکل جدید شروع شود.

• به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی با سرعت جریان ثابت با استفاده از پمپ تزریق این دارو جهت تجویز به ست سرم فیلتردار ۰/۲۲ میکرون احتیاج دارد.

- می‌تواند به صورت ۲۴، ۴۸، تجویز شود آماده سازی محلول برای انفوزیون بیشتر از ۴۸ ساعت نیاز به نرمال سالین باکتریواستاتیک دارای مواد نگهدارنده دارد (در زمان نگارش این پروتکل فعلا موجود نیست). با توجه به پیچیدگی‌ها در مرحله آماده سازی این دارو، این امر باید کاملا مطابق با بروشور فرآورده و توسط فرد آموزش دیده صورت گیرد.

- تزریق داروی بلیناتومومب بدون نرمال سالین باکتریواستاتیک دارای مواد نگهدارنده تا ۴۸ ساعت می باشد. در بیماران کمتر از ۵,۴ کیلوگرم حداکثر زمان تزریق بلیناتومومب ۴۸ ساعت می باشد و زمان تزریق طولانی تر توصیه نمی شود. (به دلیل قرار گرفتن به مقدار زیاد در معرض بنزیل الکل در انفوزیون های ۷۲ یا ۹۶ ساعته یا ۷ روزه).

- یکی از عوارض مهم و کشنده داروی بلیناتومومب، سندرم آزادسازی سایتوکین (Cytokine Release Syndrome, CRS) می‌باشد. میانگین زمان شروع ۲ روز و میانگین زمان بهبودی ۵ روز است. کلیه‌ی بیماران تحت درمان، روزانه از نظر عوارض شایع بیماری تحت نظر باشند و در صورت

بروز حوادث تهدیدکننده حیات، دارو برای همیشه قطع می‌شود و اگر عوارض شدید باشد، تا زمان رفع علائم، دارو قطع می‌شود. برای CRS شدید یا تهدیدکننده زندگی، کورتیکواستروئید تجویز گردد.

- بلیناتومومب می‌تواند باعث سمیت عصبی جدی یا تهدیدکننده حیات، از جمله ICANS (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)، شود. بیمارانی که بلیناتومومب دریافت می‌کنند، در صورت بروز علائم عصبی حتماً با پزشک خود تماس بگیرند. بیماران مبتلا به سندرم داون ممکن است با درمان با بلیناتوموماب خطر تشنج بیشتری داشته باشند؛ پروفیلاکسی از تشنج قبل از شروع بلیناتوموماب در این بیماران توصیه می‌شود.
- به بیماران توصیه شود در طول مصرف بلیناتومومب از رانندگی و انجام مشاغل یا فعالیت‌های خطرناک مانند کار با ماشین‌آلات سنگین یا بالقوه خطرناک خودداری کنند.
- بیمارانی که علائم و نشانه‌های پانکراتیت را نشان می‌دهند، ارزیابی شوند. مدیریت پانکراتیت ممکن است نیاز به قطع موقت یا کامل مصرف بلیناتومومب داشته باشد.
- بیماران از نظر علائم یا نشانه‌های عفونت باید زیر نظر باشند و درمان مناسب انجام شود.
- دستورالعمل‌های آماده‌سازی و تجویز باید به دقت انجام شوند.
- مسمومیت با بنزیل الکل در نوزادان: از بلیناتومومب تهیه شده با محلول نمکی بدون مواد نگهدارنده برای نوزادان استفاده شود. محلول بلیناتومومب حاوی بنزیل الکل برای بیماران با وزن کمتر از ۵,۴ کیلوگرم توصیه نمی‌شود.
- بلیناتومومب ممکن است باعث آسیب جنینی شود. به خانم‌ها در سنین باروری در مورد خطر بالقوه برای جنین هشدار داده شود و از روش‌های پیشگیری از بارداری مؤثر استفاده کنند. قبل از شروع درمان با بلیناتومومب، وضعیت بارداری زنان در سن باروری بررسی شود.
- شایع‌ترین عوارض جانبی (بیش از ۲۰٪) عبارتند از تب، واکنش‌های مرتبط با تزریق، سردرد، عفونت، درد اسکلتی-عضلانی، نوتروپنی، حالت تهوع، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و اسهال می‌باشد.
- واکسیناسیون با واکسن‌های ویروس زنده حداقل ۲ هفته قبل از شروع مصرف بلیناتوموماب، در طول درمان و تا زمان بهبودی سیستم ایمنی پس از آخرین دوره درمان توصیه نمی‌شود.

- هر بسته حاوی یک ویال بلیناتومومب و یک ویال تثبیت‌کننده محلول داخل وریدی است که باید در بسته‌بندی اصلی، در یخچال در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد نگهداری شود و تا زمان مصرف، در برابر نور محافظت شده و فریز نشود.

• منابع:

- NCCN Clinical Practice Guidelines, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3.2025
- NCCN Clinical Practice Guidelines, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2024
- ASH Recommendations for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (ALL in AYAs) – Relapsed/Refractory, 2024
- ASH Draft Recommendations for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (ALL in AYAs) – Frontline Management, 2024
- Hogan LE, Brown PA, Ji L, et al. Children's Oncology Group AALL1331: Phase III trial of blinatumomab in children, adolescents, and young adults with low-risk B-cell ALL in first relapse. *J Clin Oncol*. 2023. doi:10.1200/JCO.22.02200.
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(9):843-854. doi:10.1001/jama.2021.0987.
- Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333. doi:10.1056/NEJMoa2312948
- Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522–1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
- Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836–847. doi:10.1056/NEJMoa1609783
- BLINCYTO® (blinatumomab) prescribing information, Amgen
- Uptodate 2026
- فهرست رسمی دارویی کشور

