

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 38,5 mikrogram blinatumomab.

Rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker gir en ferdig blinatumomab-konsentrasjon på 12,5 mikrogram/ml.

Blinatumomab er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

BLINCYTO pulver (pulver til konsentrat): Hvitt til offwhite pulver.

Oppløsning til stabilisator: Fargeløs til svakt gul, klar væske med en pH på 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-prekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg.

BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) større enn eller lik 0,1 %.

BLINCYTO er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes under ledelse av og overvåkes av leger med erfaring innen behandling av hematologiske maligne sykdommer.

Ved oppstart av behandling av residiverende eller refraktær B-perkursor ALL anbefales sykehusinnleggelse minimum de første 9 dagene i første syklus, og de første 2 dagene i andre syklus.

Ved oppstart av behandling av Philadelphia-kromosom-negativ MRD-positiv B-prekursor ALL anbefales sykehusinnleggelse minimum de første 3 dagene i første syklus og de første 2 dagene i påfølgende sykluser.

Hos pasienter med tidligere eller eksisterende klinisk relevante patologiske tilstander i sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.4), anbefales sykehusinnleggelse minimum de første 14 dagene i den første syklusen. I den andre syklusen anbefales sykehusinnleggelse i minimum 2 dager og klinisk vurdering skal baseres på toleransen overfor BLINCYTO i den første syklusen. Det skal utvises forsiktighet da det er observert sen forekomst av de første nevrologiske hendelser.

Tilsyn av helsepersonell eller sykehusinnleggelse anbefales ved alle påfølgende syklusstarter og ved gjenopptatt behandling (f.eks. dersom behandlingen avbrytes i 4 timer eller mer).

Infusjonsposer med BLINCYTO skal klargjøres for 24 timers, 48 timers, 72 timers eller 96 timers infusjon. Se administrasjonsmåte.

Dosering

Residiverende eller refraktær B-prekursor ALL

Pasientene kan få 2 behandlingssykluser. En enkelt behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig infusjon. Mellom hver behandlingssyklus er det en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker).

Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon (CR/CRh*) etter 2 behandlingssykluser kan få opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling av BLINCYTO, basert på individuelle nytte/risikovurderinger.

Anbefalt daglig dose er basert på pasientens vekt. Pasienter som veier 45 kg eller mer, mottar en fastdose, og for pasienter som veier under 45 kg beregnes dosen ut fra pasientens kroppsoverflateareal.

Pasientens vekt	Syklus 1			Påfølgende sykluser	
	Dag 1–7	Dag 8–28	Dag 29–42	Dag 1–28	Dag 29–42
45 kg eller mer (<i>fastdose</i>)	9 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	Behandlingsfritt intervall på 14 dager	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	Behandlingsfritt intervall på 14 dager
Under 45 kg (<i>Dose basert på kroppsoverflate areal</i>)	5 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke overskrid 9 mikrog/dag</i>)	15 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke overskrid 28 mikrog/dag</i>)		15 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke overskrid 28 mikrog/dag</i>)	

Anbefalinger for premedisinering og tilleggsmedisinering

Hos voksne pasienter skal deksametason 20 mg intravenøst administreres 1 time før oppstart av hver syklus med BLINCYTO-behandling.

Hos pediatrike pasienter skal deksametason 10 mg/m² (ikke overskrid 20 mg) administreres oralt eller intravenøst 6 til 12 timer før oppstart av BLINCYTO (syklus 1, dag 1). Dette skal etterfølges av deksametason 5 mg/m² oralt eller intravenøst innen 30 minutter før oppstart av BLINCYTO (syklus 1, dag 1).

Bruk av antipyretika (f.eks. paracetamol) anbefales for å redusere pyreksi de første 48 timene i hver behandlingssyklus.

Intratekal kjemoterapiprofylakse anbefales før og under BLINCYTO-behandlingen for å forebygge ALL-residiv i sentralnervesystemet.

Prefasebehandling for pasienter med stor tumorbyrde

Pasienter med $\geq 50\%$ leukemiske blaster i benmarg eller $> 15\,000$ /mikroliter leukemiske blaster i perifert blod behandles med deksametason (skal ikke overskride 24 mg/dag).

MRD-positiv B-prekursor ALL

Når bruk av BLINCYTO vurderes for behandling av Philadelphia-kromosom-negativ MRD-positiv B-prekursor ALL, skal kvantifiserbar MRD bekreftes i en validert analyse med en følsomhet på minst 10^{-4} (se pkt. 5.1). Uansett hvilken teknikk som velges, skal klinisk testing av MRD utføres av et kvalifisert laboratorium som er kjent med teknikken, i tråd med veletablerte tekniske retningslinjer.

Pasientene kan få 1 syklus med induksjonsbehandling etterfulgt av opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling med BLINCYTO. Én behandlingssyklus med BLINCYTO-induksjon eller -vedlikehold er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig intravenøs infusjon, etterfulgt av en behandlingsfri periode på 14 dager (2 uker) (totalt 42 dager). De fleste av pasientene som responderer på blinatumomab, oppnår respons etter 1 syklus (se pkt. 5.1). Den potensielle nytten og risikoen forbundet med å fortsette behandling av pasienter som ikke viser hematologisk og/eller klinisk forbedring etter 1 behandlingssyklus må derfor vurderes av behandlende lege.

Anbefalt dose (for pasienter som veier minst 45 kg):

Behandlingssyklus(er)	
Induksjonssyklus 1	
Dag 1–28	Dag 29–42
28 mikrog/dag	Behandlingsfritt intervall på 14 dager
Vedlikeholdssyklus 2-4	
Dag 1-28	Dag 29-42
28 mikrog/dag	Behandlingsfritt intervall på 14 dager

Anbefalinger for premedisinering og tilleggsmedisinering

Prednison 100 mg intravenøst eller tilsvarende (f.eks. deksametason 16 mg) skal administreres 1 time før oppstart av hver syklus med BLINCYTO-behandling.

Bruk av antipyretika (f.eks. paracetamol) anbefales for å redusere pyreksi de første 48 timene i hver behandlingssyklus.

Intratekal kjemoterapiprofylakse anbefales før og under BLINCYTO-behandlingen for å forebygge ALL-residiv i sentralnervesystemet.

Dosejustering

Hos pasienter med residiverende eller refraktær B-prekursor ALL og pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ MRD-positiv B-prekursor ALL som får BLINCYTO, må midlertidig eller permanent seponering av BLINCYTO vurderes dersom følgende alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) toksisiteter oppstår (se pkt. 4.4): cytokinfrigjøringsyndrom, tumorlysesyndrom, nevrologisk toksisitet, forhøyede leverenzymmer og enhver annen klinisk relevant toksisitet.

Dersom avbruddet i behandlingen etter en bivirkning ikke er lengre enn 7 dager, skal samme syklus fortsettes til totalt 28 dager med infusjon, inklusiv dager før og etter avbruddet i syklusen. Dersom et avbrudd på grunn av en bivirkning er lengre enn 7 dager, skal en ny syklus startes. Dersom toksisiteten vedvarer ut over 14 dager, skal BLINCYTO seponeres permanent, bortsett fra dersom annet er oppgitt i tabellen nedenfor.

Toksitet	Grad*	Tiltak for pasienter som veier 45 kg eller mer	Tiltak for pasienter som veier under 45 kg
Cytokin-frigjørings-syndrom, tumorlyse-syndrom	Grad 3	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene forsvinner. Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene forsvinner. Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 mikrog/m ² /dag. Øk til 15 mikrog/m ² /dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.
	Grad 4	Seponer BLINCYTO permanent.	Seponer BLINCYTO permanent.
Nevrologisk toksitet	Konvulsjon	Seponer BLINCYTO permanent dersom flere enn én konvulsjon oppstår.	Seponer BLINCYTO permanent dersom flere enn én konvulsjon oppstår.
	Grad 3	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde) og i minst 3 dager. Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Premedisiner med dose på 24 mg deksametason ved ny oppstart. Reduser deretter deksametason trinnvis over 4 dager. Hvis toksisiteten oppstod ved 9 mikrog/dag, eller dersom det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, seponer BLINCYTO permanent.	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde) og i minst 3 dager. Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 mikrog/m ² /dag. Øk til 15 mikrog/m ² /dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Dersom toksisiteten oppstod ved 5 mikrog/m ² /dag, eller dersom det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, seponer BLINCYTO permanent.
	Grad 4	Seponer BLINCYTO permanent.	Seponer BLINCYTO permanent.
Forhøyede leverenzzymer	Grad 3	Dersom klinisk relevant, avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde). Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.	Dersom klinisk relevant, avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde). Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 mikrog/m ² /dag. Øk til 15 mikrog/m ² /dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.
	Grad 4	Vurder permanent seponering av BLINCYTO.	Vurder permanent seponering av BLINCYTO.

Toksisitet	Grad*	Tiltak for pasienter som veier 45 kg eller mer	Tiltak for pasienter som veier under 45 kg
Andre klinisk relevante (bestemt av behandlende lege) bivirkninger	Grad 3	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde). Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde). Gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 mikrog/m ² /dag. Øk til 15 mikrog/m ² /dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.
	Grad 4	Vurder permanent seponering av BLINCYTO.	Vurder permanent seponering av BLINCYTO.

*Basert på felles terminologikriterier for bivirkninger fra National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versjon 4.0. Grad 3 er alvorlig, og grad 4 er livstruende.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (i alderen ≥ 65 år), se pkt. 5.1. Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter i alderen ≥ 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av BLINCYTO er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske analyser forventes det at leverfunksjonen ved behandlingsstart ikke har effekt på blinatumomab-eksponering, og justering av oppstartdosen er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av BLINCYTO er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av BLINCYTO hos barn < 1 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen data hos barn < 7 måneder. For tiden tilgjengelige data hos barn er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administrasjonsmåte

Viktig: Infusjonsslangen for BLINCYTO eller det intravenøse kateteret skal ikke skylles, spesielt ikke når infusjonsposen skiftes. Hvis det skylles når det skiftes poser, eller når en infusjon er fullført, kan det føre til overdosering og komplikasjoner som oppstår av det. Ved administrering via et venekateter med flere lumen skal BLINCYTO infunderes via en reservert lumen.

For instruksjoner om håndtering og tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt med en konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på opptil 96 timer.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres gjennom intravenøs slange med et integrert, sterilt, ikke-pyrogent filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad.

Startvolumet (270 ml) er mer enn volumet som administreres til pasienten (240 ml) for å ta hensyn til priming av den intravenøse slangen og for å sikre at pasienten får hele dosen av BLINCYTO.

Infunder BLINCYTO-løsningen i henhold til anvisningene på apoteketiketten på den klargjorte posen ved én av de følgende konstante infusjonshastighetene:

- Infusjonshastighet på 10 ml/t i løpet av 24 timer
- Infusjonshastighet på 5 ml/t i løpet av 48 timer
- Infusjonshastighet på 3,3 ml/t i løpet av 72 timer
- Infusjonshastighet på 2,5 ml/t i løpet av 96 timer

Valg av infusjonsvarighet bestemmes av behandlende lege basert på hvor ofte infusjonsposene må byttes. Den totale terapeutiske dosen med BLINCYTO som gis endres ikke.

Bytte av infusjonspose

Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Nevrologiske hendelser

Nevrologiske hendelser, inkludert hendelser med dødelig utgang, har blitt observert. Nevrologiske hendelser av grad 3 (CTCAE versjon 4.0) eller høyere (alvorlig eller livstruende) etter oppstart med blinatumomab-administrasjon inkluderte encefalopati, kramper, taleforstyrrelser, forstyrret bevissthet, forvirring og desorientering og koordinasjons- og balanseforstyrrelser. Hos pasientene som opplevde en nevrologisk hendelse, var mediantiden til inntreden av første hendelse i løpet av de to første behandlingssykene, og majoriteten av hendelsene gikk tilbake etter behandlingsavbrudd og førte sjelden til at BLINCYTO-behandlingen ble avsluttet.

Eldre pasienter kan være mer utsatt for alvorlige nevrologiske hendelser som kognitive forstyrrelser, encefalopati og forvirring.

Hos pasienter med nevrologiske tegn og symptomer i anamnesen (som svimmelhet, hypoestesi, hyporefleksi, tremor, dysestesi, parestesi, nedsatt hukommelse) var det høyere forekomst av nevrologiske hendelser (som tremor, svimmelhet, forvirring, encefalopati og ataksi). Mediantiden til første nevrologiske hendelse hos disse pasientene var i løpet av første behandlingssyklus.

Det er begrenset erfaring hos pasienter med tidligere eller eksisterende klinisk relevante patologiske tilstander i sentralnervesystemet (CNS) (f.eks. epilepsi, kramper, parese, afasi, slag, alvorlige hjerneskader, demens, Parkinsons sykdom, sykdom i cerebellum, organisk hjernesyndrom, psykose), da disse ble ekskludert fra kliniske studier. Det er potensielt en større risiko for nevrologiske hendelser i denne populasjonen. De potensielle fordelene ved behandlingen skal vurderes nøye opp mot risikoen for nevrologiske hendelser og økt forsiktighet skal utvises når BLINCYTO administreres til disse pasientene.

Det er begrenset erfaring med blinatumomab hos pasienter med dokumentert aktiv ALL i CNS eller cerebrospinalvæsken (CSF). Pasienter har imidlertid blitt behandlet med blinatumomab i kliniske studier etter fjerning av CSF-blaste med CNS-rettet behandling (som intratekal kjemoterapi). Behandling med BLINCYTO kan derfor innledes når CSF er renset.

Det anbefales å gjøre en nevrologisk undersøkelse av pasienten før oppstart med BLINCYTO-behandling og at pasientene overvåkes klinisk for tegn og symptomer på nevrologiske hendelser (f.eks. skrivetest). Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.2) kan være nødvendig for at symptomene skal gå tilbake. Ved krampe anbefales sekundærprofylakse med egnede antikonvulsive legemidler (f.eks. levetiracetam).

Infeksjoner

Hos pasienter som fikk blinatumomab er det observert alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pneumoni, bakteremi, opportunistiske infeksjoner og infeksjoner relatert til kateterstedet, noen av disse var livstruende eller dødelige. Voksne pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ved baseline på 2, opplevde en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner sammenlignet med pasienter med ECOG-funksjonsstatus på < 2. Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter med en aktiv, ukontrollert infeksjon.

Pasienter som får BLINCYTO skal overvåkes klinisk for tegn og symptomer på infeksjon og behandles hensiktsmessig. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.2) kan være nødvendig ved infeksjon.

Cytokinfrigjøringsyndrom og infusjonsreaksjoner

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) som kan være livstruende eller dødelig (grad ≥ 4) har blitt rapportert hos pasienter som får BLINCYTO (se pkt. 4.8).

Alvorlige bivirkninger som kan være tegn eller symptom på CRS omfatter pyreksi, asteni, hodepine, hypotensjon, forhøyet total bilirubin og kvalme. Disse har sjelden ført til seponering av BLINCYTO. Mediantiden til inntreden av CRS-hendelse var 2 dager. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på disse hendelsene.

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og kapillærlekkasjesyndrom (CLS, f.eks. hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon) har vanligvis vært forbundet med CRS (se pkt. 4.8). Pasienter som får kapillærlekkasjesyndrom må behandles umiddelbart.

Mindre vanlige tilfeller av hemofagocytisk histiocytose/makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er rapportert i forbindelse med CRS.

Infusjonsreaksjoner kan være klinisk vanskelige å skille fra symptomer på CRS (se pkt. 4.8). Infusjonsreaksjonene oppstod vanligvis raskt og innen 48 timer etter første infusjon. Noen pasienter rapporterte imidlertid om forsinket inntreden av infusjonsreaksjoner eller i senere sykluser. Pasientene skal observeres nøye for infusjonsreaksjoner, spesielt under oppstart av første og andre behandlingssyklus, og behandles hensiktsmessig. Bruk av antipyretika (f.eks. paracetamol) anbefales for å redusere pyreksi de første 48 timene av hver behandlingssyklus. For å redusere risikoen for CRS er det viktig at den anbefalte startdosen i pkt. 4.2 brukes ved oppstart av BLINCYTO (syklus 1, dag 1–7).

Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO kan være nødvendig for at disse bivirkningene skal gå tilbake (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS), som kan være livstruende eller dødelig (grad ≥ 4), har blitt observert hos pasienter som fikk BLINCYTO.

Egnede profylaktiske tiltak som kraftig hydrering og anti-hyperurikemisk behandling (som allopurinol eller rasburikase) skal brukes forebyggende og som behandling av TLS under BLINCYTO-behandling, spesielt hos pasienter med høyere leukocytose eller en høy tumorbyrde. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn eller symptomer på TLS, som nyrefunksjon og væskebalanse, de første 48 timene etter den første infusjonen. I kliniske studier hadde pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon en økt forekomst av TLS, sammenlignet med pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller normal nyrefunksjon. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO kan være nødvendig for at disse bivirkningene skal gå tilbake (se pkt. 4.2).

Nøytropeni og febril nøytropeni

Nøytropeni og febril nøytropeni, inkludert livstruende tilfeller, har blitt observert hos pasienter som fikk BLINCYTO. Laboratorieparametere (inkludert, men ikke begrenset til, antall hvite blodceller og absolutt antall nøytrofile) skal overvåkes rutinemessig under BLINCYTO-infusjon, spesielt de første 9 dagene av den første syklusen, og skal behandles på egnet måte.

Forhøyede leverenzzymer

Behandling med BLINCYTO ble forbundet med forbigående forhøyede leverenzzymer. De fleste av disse tilfellene ble observert innen den første uken av behandlingsstart og krevde ikke avbrytning eller seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.8).

Overvåkning av alaninaminotransferase (ALAT), aspartaseaminotransferase (ASAT) gammaglutamyltransferase (GGT) og totalt bilirubinnivå i blodet skal gjøres før oppstart og under BLINCYTO-behandling, spesielt de første 48 timene i de to første syklusene. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO kan være nødvendig for at disse bivirkningene skal gå tilbake (se pkt. 4.2).

Pankreatitt

Livstruende og fatal pankreatitt har blitt rapportert hos pasienter som har fått BLINCYTO i kliniske studier og etter markedsføring. Høydosebehandling med steroider kan i noen tilfeller ha medvirket til pankreatitten.

Pasientene skal overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på pankreatitt. Pasientevalueringen kan bestå av fysisk undersøkelse, laboratorieevaluering av serumamylase og serumlipase og bildeundersøkelse av mageregionen, f.eks. ultralyd og andre hensiktsmessige diagnostiske metoder. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO kan være nødvendig for å håndtere pankreatitten (se pkt. 4.2).

Leukoencefalopati inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati

Endringer i kranial magnetisk resonanstomografi (MRI) som viser leukoencefalopati har blitt observert hos pasienter som fikk BLINCYTO, spesielt hos pasienter som tidligere har fått kranial strålebehandling og anti-leukemisk kjemoterapi (som systemisk høydose metotreksat eller intratekal cytarabin). Klinisk signifikans av disse endringene er ikke kjent.

På grunn av risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), skal pasientene overvåkes for tegn og symptomer. Ved mistenkelige hendelser skal konsultasjon hos nevrolog, MRI av hjernen og undersøkelse av cerebral spinalvæske (CSF) vurderes, se pkt. 4.8.

CD19-negativ residiv

CD19-negativ B-prekursor ALL har blitt rapportert hos residiverende pasienter som mottar BLINCYTO. Vær spesielt nøye med vurderingen av CD19-uttrykk ved tidspunktet for testing av benmarg.

Bytte av opphav fra ALL til akutt myeloid leukemi (AML)

Bytte av opphav fra ALL til AML har sjeldent blitt rapportert blant residiverende pasienter som mottar BLINCYTO. Dette inkluderer pasienter uten immunfenotypiske og/eller cytogenetiske avvik ved innledende diagnose. Alle residiverende pasienter må overvåkes for eksisterende AML.

Immuniseringer

Sikkerheten av immunisering med levende virusvaksiner under eller etter BLINCYTO-behandling er ikke studert. Vaksinasjon med levende virus anbefales ikke de siste 2 ukene før oppstart med BLINCYTO-behandling, under behandling og frem til B-lymfocytter er innenfor normale grenseverdier etter den siste behandlingssyklusen.

På grunn av potensialet for uttømming av B-celler hos nyfødte spedbarn etter eksponering for blinatumomab under graviditet, skal nyfødte spedbarn overvåkes for uttømming av B-celler, og vaksinasjon med levende virus skal utsettes til spedbarnets B-celletall er normalt (se pkt. 4.6).

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under og i minst 48 timer etter behandling med BLINCYTO (se pkt. 4.6).

Medisineringsfeil

Medisineringsfeil har blitt observert ved BLINCYTO-behandling. Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring (inkludert rekonstituering og fortykning) og administrering følges nøyaktig for å minimere medisineringsfeil (inkludert underdosering og overdosering) (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 24-timers infusjon, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført. Resultater fra *in vitro*-tester i humane hepatocytter tyder på at blinatumomab ikke påvirker CYP450-enzymaktivitet.

Oppstart av BLINCYTO-behandling forårsaker forbigående frigjøring av cytokiner de første dagene av behandlingen, noe som kan hemme CYP450-enzymet. Pasienter som får legemidler som er CYP450- og transportsubstrater med smal terapeutisk indeks skal overvåkes for bivirkninger (f.eks. warfarin) eller legemiddelkonsentrasjoner (f.eks. cyklosporin) i løpet av denne tiden. Dosen av legemiddel som tas samtidig må justeres etter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Studier av reproduksjonstoksisitet er ikke utført med blinatumomab. I en embryoføtal utviklingsstudie av toksisitet utført på mus, krysset det murine surrogatmolekylet placenta og forårsaket ikke embryotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Forventet uttømming av B- og T-celler ble observert hos drektige mus, men hematologiske effekter ble ikke vurdert hos fosteret.

Det er ingen data på bruk av blinatumomab hos gravide kvinner.

Blinatumomab skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen oppveier mulig risiko for fosteret.

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og opptil 48 timer etter behandling med blinatumomab (se pkt. 4.4).

Dersom eksponering forekommer under graviditet, kan uttømming av B-celler forventes hos nyfødte spedbarn på grunn av legemidlets farmakologiske egenskaper. Nyfødte spedbarn skal derfor overvåkes for uttømming av B-celler, og vaksinasjon med levende virus skal utsettes til spedbarnets B-celletall er normalt (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om blinatumomab eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Basert på dets farmakologiske egenskaper, kan ikke en risiko for barnet som ammes utelukkes. Som et forsiktighetstiltak er amming derfor kontraindisert under og i minst 48 timer etter behandling med blinatumomab.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier som evaluerer effektene av blinatumomab på fertilitet. 13-ukers toksisitetstudier med murint surrogatmolekyl viste ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hann- og hunnmus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Blinatumomab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forvirring og desorientering, koordinasjon- og balanseforstyrrelser, risiko for kramper og bevissthetsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.4). På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, skal pasienter som får blinatumomab avstå fra å kjøre, delta i risikofylte aktiviteter eller aktiviteter som å kjøre eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner mens de får blinatumomab. Pasienter må advares om at de kan oppleve nevrologiske hendelser.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er beskrevet i dette punktet ble identifisert i kliniske studier av pasienter med B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (N = 843).

De alvorligste bivirkningene som kan oppstå under behandling med blinatumomab er: infeksjoner (24,8 %), nevrologiske hendelser (13,8 %), nøytropeni/febril nøytropeni (10,1 %), cytokinfrigjøringsyndrom (3,3 %) og tumorlysesyndrom (0,7 %).

De vanligste bivirkningene var: pyreksi (69,2 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (43,4 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (42,1 %), hodepine (32,9 %), anemi (22,8 %), trombocytopeni (20,9 %), febril nøytropeni (20,2 %), ødem (20,0 %), nøytropeni (19,7 %), utslett (16,7 %), forhøyede leverenzymmer (16,1 %), smittsomme bakteriesykdommer (15,4 %), tremor (15,2 %), hoste (15,1 %), leukopeni (13,4 %), rygg smerter (13,3 %), frysetokter (13,0 %), hypotensjon (12,8 %), smittsomme virussykdommer (12,7 %), redusert immunglobulin (12,5 %), cytokinfrigjøringsyndrom (11,6 %), takykardi (11,3 %), søvnløshet (10,7 %), smittsomme soppsykdommer (10,6 %) og smerter i ekstremitetene (10,2 %).

Tabell over bivirkningene

Bivirkningene presentert nedenfor er klassifisert etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene ble fastsatt ut fra ubearbeidede insidensfrekvenser rapportert for hver bivirkning i kliniske studier av pasienter med B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (N = 843). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bakterieinfeksjoner ^{a, b} Soppinfeksjoner ^{a, b} Virusinfeksjoner ^{a, b} Infeksjoner – uspesifisert patogen ^{a, b}	Sepsis Pneumoni	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni Anemi ¹ Nøytropeni ² Trombocytopeni ³ Leukopeni ⁴	Leukocytose ⁵ Lymfopeni ⁶	Lymfadenopati Hematofagisk histiocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjørings-syndrom ^a	Overfølsomhet	Cytokinstorm
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Tumorlysesyndrom	
Psykiatriske lidelser ^a	Søvnløshet	Forvirring Desorientering	
Nevrologiske sykdommer ^a	Hodepine Tremor ^a	Encefalopati Afasi Parestesi Krampeanfallet Kognitiv forstyrrelse Svekket hukommelse Svimmelhet Somnolens Hypoestesi Hjernenervelidelse ^b Ataksi	Taleforstyrrelser
Hjertesykdommer	Takykardi ⁷		
Karsykdommer	Hypotensjon ⁸	Hypertensjon ⁹ Rødming	Kapillærlekkasje-syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné Slimhoste Pustesvikt Hvesende pust	Dyspné ved aktivitet Akutt respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Diaré Oppkast Forstoppelse Magesmerter		Pankreatitt ^a
Sykdommer i lever og galleveier		Hyperbilirubinemi ^{a, 10}	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ¹¹		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Smerte i ekstremiteter	Skjelettsmerter	

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi ¹² Frysetokter Ødem ¹³	Brystsmerter ¹⁴ Smerter	
Undersøkelser	Økt nivå av leverenzym ^{a, 15} Redusert immunglobulin ¹⁶	Vektøkning Økt blodalkalinfosfatase	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ¹⁷		

^a Ytterligere informasjon er gitt i "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

^b MedDRA overordnet term (MedDRA versjon 18.1).

Termer for hendelser som representerer samme medisinske konsept eller tilstand ble gruppert sammen og rapportert som én bivirkning i tabellen over. Begrepene som inngår i den aktuelle bivirkningen er angitt under:

¹ Anemi omfatter anemi og redusert hemoglobin.

² Nøytropeni omfatter nøytropeni og redusert antall nøytrofiler.

³ Trombocytopeni omfatter redusert antall trombocytter og trombocytopeni.

⁴ Leukopeni omfatter leukopeni og redusert antall hvite blodceller.

⁵ Leukocytose omfatter leukocytose og forhøyet antall hvite blodceller.

⁶ Lymfopeni omfatter redusert antall lymfocytter og lymfopeni.

⁷ Takykardi omfatter sinustakykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi.

⁸ Hypotensjon omfatter senket blodtrykk og hypotensjon.

⁹ Hypertensjon omfatter forhøyet blodtrykk og hypertensjon.

¹⁰ Hyperbilirubinemi omfatter forhøyet nivå av bilirubin i blodet og hyperbilirubinemi.

¹¹ Utslett omfatter erytem, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapuløst utslett og pruritisks utslett.

¹² Pyreksi omfatter økt kroppstemperatur og pyreksi.

¹³ Ødem omfatter ansiktsødem, generalisert ødem, ødem og perifert ødem.

¹⁴ Brystsmerter omfatter ubehag i brystet, brystsmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet og ikke-kardiale brystsmerter.

¹⁵ Forhøyet nivå av leverenzym omfatter forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet aspartataminotransferase, forhøyet gamma-glutamyltransferase, forhøyet nivå av leverenzym og forhøyede transaminasenivåer.

¹⁶ Redusert immunglobulin omfatter redusert immunglobulin G i blodet, redusert antall globuliner, hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi og redusert antall immunglobuliner.

¹⁷ Infusjonsrelaterte reaksjoner er et samlebegrep som omfatter begrepet infusjonsrelatert reaksjon og følgende hendelser dersom de inntrådte i løpet av de første 48 timene av infusjonen og hendelsen varte ≤2 dager: pyreksi, cytokinfrigjøringsyndrom, hypotensjon, myalgi, akutt nyreskade, hypertensjon, utslett, takypné, hevelser i ansiktet, ansiktsødem og erytematøst utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologiske hendelser

I en randomisert fase III-studie (N = 267) og en enarmet fase II-studie (N = 189) hos pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL behandlet med BLINCYTO fikk 66,0 % av pasientene én eller flere nevrologiske bivirkninger (inkludert psykiatriske lidelser) som primært omfattet sentralnervesystemet. Nevrologiske bivirkninger som var alvorlige og grad ≥ 3 ble observert hos henholdsvis 11,6 % og 12,1 % av pasientene, hvor de vanligste alvorlige bivirkningene var encefalopati, tremor, afasi og forvirring. De fleste nevrologiske hendelsene (80,5 %) var klinisk reversible og opphørte etter seponering av BLINCYTO. Mediantiden til første hendelse var i løpet av de to første behandlingssukene. Ett tilfelle av fatal encefalopati har blitt rapportert i en tidligere enarmet fase II-studie.

Nevrologiske hendelser ble rapportert hos 62,2 % av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL (N = 45). Alvorlige og grad ≥ 3 nevrologiske hendelser ble hver rapportert hos 13,3 % av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL.

Nevrologiske hendelser ble rapportert hos 71,5 % av voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL (N = 137). 22,6 % av pasientene opplevde alvorlige hendelser. Hendelser av grad ≥ 3 og grad ≥ 4 ble rapportert hos henholdsvis 16,1 % og 2,2 % av voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL.

For klinisk behandling av nevrologiske hendelser, se pkt. 4.4.

Infeksjoner

Livstruende eller fatale (grad ≥ 4) virus-, bakterie- og soppinfeksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med BLINCYTO. I tillegg har det blitt observert reaktivering av virusinfeksjon (f.eks. Polyoma (BK)) i fase II-studien hos voksne med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL. Pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL med ECOG-funksjonsstatus 2 ved baseline hadde en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner, sammenlignet med pasienter med ECOG-funksjonsstatus < 2 . For klinisk behandling av infeksjoner, se pkt. 4.4.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

I en randomisert fase III-studie (N = 267) og en enarmet fase II-studie (N = 189) hos pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL behandlet med BLINCYTO opplevde 14,7 % av pasientene CRS. Alvorlige CRS-reaksjoner ble rapportert hos 2,4 % av pasientene med en mediantid til inntreden på 2 dager.

Cytokinfrigjøringsyndrom ble rapportert hos 8,9 % av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL (N = 45). 2,2 % av pasientene opplevde alvorlige hendelser. Ingen hendelser av grad ≥ 3 eller ≥ 4 ble rapportert.

Cytokinfrigjøringsyndrom ble rapportert hos 2,9 % av voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL (N = 137). Bivirkninger av grad 3 og alvorlige bivirkninger ble hver rapportert hos 1,5 % av voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL. Ingen bivirkninger av grad ≥ 4 ble rapportert.

Kapillærlekkasjesyndrom ble observert hos 1 pasient i fase II-studien hos voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL og hos 1 pasient i fase II-studien hos voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL. Kapillærlekkasjesyndrom ble ikke observert hos voksne pasienter i fase II-studien hos pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL.

For klinisk behandling av CRS, se pkt. 4.4.

Forhøyede leverenzymmer

I en randomisert fase III-studie (N = 267) og en enarmet fase II-studie (N = 189) hos pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL behandlet med BLINCYTO hadde 22,4 % av pasientene forhøyede leverenzymmer og tilhørende tegn/symptomer. Alvorlige og grad ≥ 3 bivirkninger, (som økt ALAT, økt ASAT og økt bilirubinnivå i blodet) ble observert hos henholdsvis 1,5 % og 13,6 % av pasientene. Mediantiden til inntreden av den første hendelsen var 4 dager fra oppstart med BLINCYTO-behandling.

Forhøyede leverenzzymer ble rapportert hos 17,8 % av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL (N = 45). 2,2 % av pasientene opplevde alvorlige hendelser. Hendelser av grad ≥ 3 og grad ≥ 4 ble rapportert hos henholdsvis 13,3 % og 6,7 % av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL.

Hendelser med forhøyede leverenzzymer ble rapportert hos 12,4 % av voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL (N = 137). Hendelser av grad ≥ 3 og grad ≥ 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,0 % og 4,4 % av voksne pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL.

Varigheten av hepatiske bivirkninger har generelt vært kort og med rask løsning, ofte under uavbrutt behandling med BLINCYTO.

For klinisk behandling av forhøyede leverenzzymer, se pkt. 4.4.

Pankreatitt

Livstruende og fatal pankreatitt har blitt rapportert hos pasienter som har fått BLINCYTO i kliniske studier og etter markedsføring. Mediantid til inntreden var 7,5 dager. For klinisk behandling av pankreatitt, se pkt. 4.4.

Leukoencefalopati inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati

Leukoencefalopati har blitt rapportert. Pasienter med funn basert på MRI/CT av hjernen som var forenlige med leukoencefalopati, hadde samtidige alvorlige bivirkninger som forvirring, tremor, kognitiv forstyrrelse, encefalopati og krampe. Selv om det er risiko for utvikling av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er det ikke rapportert om noen bekreftede tilfeller av PML i de kliniske studiene.

Pediatrik populasjon

BLINCYTO har blitt evaluert hos pediatriske pasienter med residiv eller refraktær B-prekursor ALL i en fase I/II-studie av doseøkning/doseevaluering der 70 pediatriske pasienter i alderen 7 måneder til 17 år ble behandlet med det anbefalte doseregimet.

De alvorlige bivirkningene som ble rapportert hyppigst var pyreksi (11,4 %), febril nøytropeni (11,4 %), cytokinfrigjøringssyndrom (5,7 %), sepsis (4,3 %), enhetsrelatert infeksjon (4,3 %), overdose (4,3 %), konvulsjon (2,9 %), respirasjonssvikt (2,9 %), hypoksi (2,9 %), pneumoni (2,9 %) og multiorgansvikt (2,9 %).

Bivirkningene hos pediatriske pasienter behandlet med BLINCYTO, var av tilsvarende type som dem som ble sett hos voksne pasienter. Bivirkninger som ble observert hyppigere (≥ 10 % forskjell) hos den pediatriske populasjonen sammenlignet med den voksne populasjonen var anemi, trombocytopeni, leukopeni, pyreksi, infusjonsrelaterte reaksjoner, vektøkning og hypertensjon.

Typen og hyppigheten av bivirkninger var tilsvarende på tvers av forskjellige pediatriske undergrupper (kjønn, alder, geografisk område).

Ved en dose høyere enn anbefalt oppsto et tilfelle med fatal hjertesvikt i forbindelse med livstruende cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og tumorlysesyndrom (TLS), se pkt. 4.4.

Andre spesielle populasjoner

Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter i alderen ≥ 75 år. Generelt var sikkerheten den samme for eldre pasienter (≥ 65 år) og pasienter under 65 år som ble behandlet med BLINCYTO. Eldre pasienter kan imidlertid være mer mottakelige for alvorlige nevrologiske hendelser, slik som kognitiv forstyrrelse, encefalopati og forvirring.

Eldre pasienter med MRD-positiv ALL som behandles med BLINCYTO, kan ha forhøyet risiko for hypogammaglobulinemi sammenlignet med yngre pasienter. Det anbefales å overvåke immunoglobulinnivåene hos eldre pasienter ved behandling med BLINCYTO.

Sikkerheten av BLINCYTO har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Immunogenitet

I kliniske studier med voksne ALL-pasienter som ble behandlet med BLINCYTO, testet mindre enn 3 % positivt for antistoffer mot blinatumomab. Seks av disse pasientene hadde antistoffer mot blinatumomab med nøytraliserende aktivitet *in vitro*. Det ble ikke påvist noen antistoffer mot blinatumomab i kliniske studier av pediatriske pasienter med residiv eller refraktær ALL behandlet med blinatumomab.

Dersom dannelse av antistoffer mot blinatumomab mistenkes å ha en klinisk signifikant effekt, kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen for å diskutere testing for antistoffet. Kontaktinformasjon gis i avsnitt 6 i pakningsvedlegget.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt observert og inkluderte én pasient som fikk 133 ganger anbefalt terapeutisk dose med BLINCYTO i løpet av kort tid. Overdoser resulterte i bivirkninger som var i overensstemmelse med reaksjoner observert ved anbefalt terapeutisk dose og inkluderte feber, tremor og hodepine. Ved overdose skal infusjonen avbrytes midlertidig og pasientene overvåkes. Gjenopptatt behandling med BLINCYTO i riktig dose skal vurderes når alle toksisiteter har opphørt og ikke tidligere enn 12 timer etter at infusjonen har blitt avbrutt (se pkt. 4.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X C19

Virkningsmekanisme

Blinatumomab er en bi-spesifikk, antistoffbasert T-celleaktivator som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av celler med B-lineært opphav, og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellerreseptor (TCR)-komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomab-immunterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklonalt av natur og uavhengig av humane leykocytantigen (HLA)-molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom T-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19+-celler.

Farmakodynamiske effekter

Samsvarende immun-farmakodynamisk respons ble observert hos pasientene som ble studert. I løpet av den kontinuerlige intravenøse infusjonen på 4 uker, var den farmakodynamiske responsen karakterisert ved T-celle-aktivering og innledende redistribusjon, rask perifer uttømming av B-celler og forbigående cytokinforhøyning.

Perifer redistribusjon av T-celler (f.eks. T-celle-adhesjon til blodkarendotel og/eller transmigrasjon til vev) forekom etter oppstart av blinatumomab-infusjon eller doseøkning. I starten gikk T-celletallet ned innen 1 til 2 dager, men gikk tilbake til baselinenivå innen 7 til 14 dager hos de fleste pasientene. Økning av T-celletall over baseline (T-celleekspansjon) ble observert hos få pasienter.

Perifert B-celletall gikk raskt ned til et ikke-detekterbart nivå i løpet av behandling med doser på ≥ 5 mikrog/m²/dag eller ≥ 9 mikrog/dag hos de fleste av pasientene. Ingen bedring i perifert B-celletall ble observert i løpet av den 2 uker lange behandlingsfrie perioden mellom behandlingssyklusene. Ufullstendig uttømming av B-celler forekom ved doser på 0,5 mikrog/m²/dag og 1,5 mikrog/m²/dag og hos noen få ikke-respondere ved høyere doser.

Perifere lymfocytter ble ikke målt hos pediatriiske forsøkspersoner.

Cytokiner som inkluderte IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α og IFN- γ ble målt og IL-6, IL-10 og IFN- γ hadde mest økning. Forbigående økning av cytokiner ble observert de første to dagene etter oppstart med blinatumomab-infusjon. Det økte cytokinnivået gikk tilbake til baseline innen 24 til 48 timer under infusjonen. I påfølgende behandlingssykluser oppstod cytokinøkning hos færre pasienter og med lavere intensitet, sammenlignet med de første 48 timene av den første behandlingssyklusen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL

Totalt 456 pasienter ≥ 18 år med residiverende eller refraktær B-prekursor ALL, ble eksponert for BLINCYTO i de kliniske fase II- og fase III-studiene som er beskrevet nedenfor.

Sikkerhet og effekt av BLINCYTO sammenlignet med standard (SOC) kjemoterapi ble evaluert i en randomisert, åpen, multisenter fase III-studie (TOWER). Egnede pasienter var ≥ 18 år og hadde ECOG-status ≤ 2 med residiverende eller refraktær B-prekursor ALL (hadde > 5 % blaster i benmargen og enten residiv på et hvilket som helst tidspunkt etter allogene stamcelletransplantasjon (HSCT), ubehandlet første residiv med første remisjonsvarighet på < 12 måneder, eller refraktær til siste behandling).

Pasientene ble randomisert 2:1 for å få BLINCYTO eller 1 av 4 forhåndsspesifiserte, standard kjemoterapiregimer utvalgt av utprøver. Randomiseringen ble stratifisert etter alder (< 35 år versus ≥ 35 år), tidligere salvage-behandling (ja versus nei) og tidligere allogene HSCT (ja versus nei) vurdert på tidspunktet for samtykke. Demografi og karakteristika ved baseline var godt balansert mellom de to armene (se tabell 1).

Tabell 1. Demografi og karakteristika ved baseline i fase III-studie (TOWER)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 271)	Standard kjemoterapi (N = 134)
Alder		
Median, år (min., maks.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Gjennomsnittlig, år (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 år, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Tidligere salvage-behandling		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Tidligere allogen stamcelletransplantasjon (alloHSCT)		
	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG-status - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktær status – n (%)		
Primært refraktær	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktær til salvage-behandling	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksimalt sentrale/lokale blaster i benmarg – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

AlloHSCT = allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

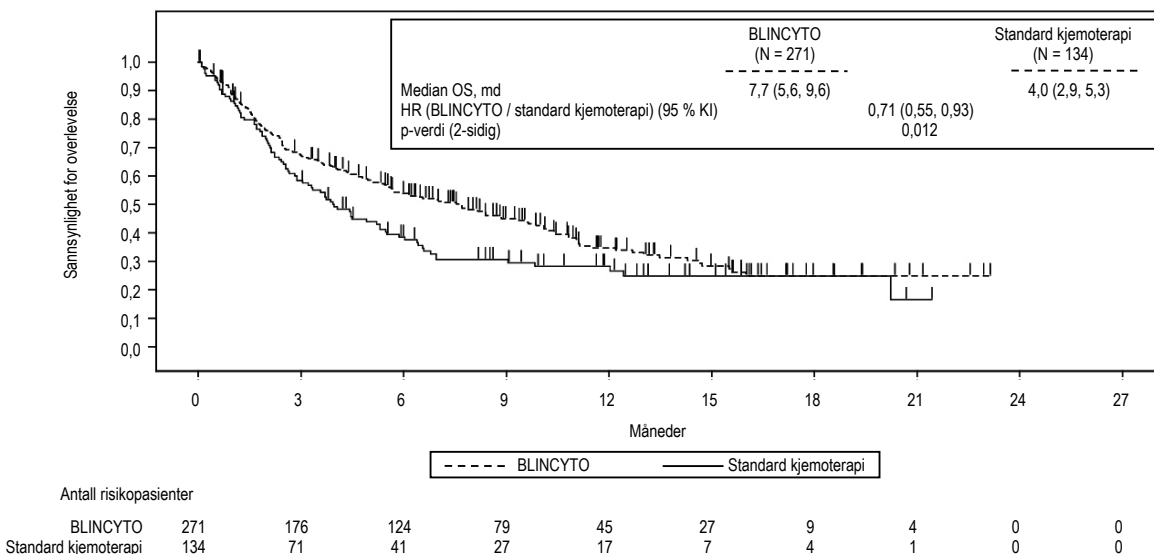
SOC = standardbehandling

BLINCYTO ble administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon. Startdosen i uke 1 av første behandlingssyklus var 9 mikrog/dag, deretter 28 mikrog/dag for de resterende 3 ukene. Måldosen på 28 mikrog/dag ble administrert i syklus 2 og etterfølgende sykluser, med oppstart på dag 1 i hver syklus. Dosejustering var mulig ved bivirkninger. For de 267 pasientene som fikk BLINCYTO var gjennomsnittlig antall fullførte behandlingssykluser 2,0; av de 109 pasientene som fikk standard kjemoterapi var gjennomsnittlig antall behandlingssykluser 1,3.

Primært endepunkt var totaloverlevelse (OS). Median OS var 4,0 måneder (95 % KI: 2,9, 5,3) i armen med standard kjemoterapi sammenlignet med 7,7 måneder (95 % KI: 5,6, 9,6) i BLINCYTO-armen. Hasardratioen (95 % KI) var 0,71 (0,55, 0,93) mellom behandlingsarmene i favør av BLINCYTO, noe som antydte en reduksjon i hasardratio på 29 % i BLINCYTO-armen (p-verdi = 0,012 (stratifisert log-rank-test)), se figur 1. Samsvar i OS-resultater ble vist i undergruppene ut fra stratifiseringsfaktorene.

Konsistente resultater ble observert etter sensurering på tidspunktet for HSCT; median OS, sensurert på tidspunktet for HSCT var 6,9 måneder (95 % KI: 5,3, 8,8) i BLINCYTO-gruppen og 3,9 måneder (95 % KI: 2,8, 4,9) i gruppen som fikk standardbehandling (HR, 0,66; 95 % KI: 0,50, 0,88; p-verdi = 0,004). Mortalitetsraten etter alloHSCT hos alle respondenter som ikke fikk behandling mot leukemi var 10/38 (26,3 %; 95 % KI: 13,4, 43,1) i BLINCYTO-gruppen og 3/12 (25 %; 95 % KI: 5,5, 57,2) i gruppen som fikk standardbehandling; mortalitetsraten 100 dager etter alloHSCT var 4/38 (12,4 %; 95% KI: 4,8 %, 29,9 %) i BLINCYTO-gruppen og 0/12 (0 %; 95 % KI: ikke estimerbart) i gruppen som fikk standardbehandling. Effekteresultater fra andre viktige endepunkter i studien er oppsummert i tabell 2.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over totaloverlevelse



Sensurerte pasienter er vist med en loddrett strek l.

GRH506ANO v1

Tabell 2. Effekteresultater hos pasienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Standard kjemoterapi (N = 134)
Komplett remisjon (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95 % KI]	119 (43,9) (37,9, 50,0)	33 (24,6) (17,6, 32,8)
Behandlingsdifferanse [95 % KI]	19,3 (9,9, 28,7)	
p-verdi	< 0,001	
CR, n (%) [95 % KI]	91 (33,6) (28,0, 39,5)	21 (15,7) (10,0, 23,0)
Behandlingsdifferanse [95 % KI]	17,9 (9,6–26,2)	
p-verdi	< 0,001	
Hendelsesfri overlevelse^d		
6-måneders estimat % [95 % KI]	30,7 (25,0, 36,5)	12,5 (7,2, 19,2)
18-måneders estimat % [95 % KI]	9,5 (5,1, 15,6)	7,9 (3,7, 14,2)
HR [95 % KI]	0,55 (0,43, 0,71)	
Varighet av hematologisk respons		
Mediantid til hendelse [95 % KI]		
CR	8,3 (5,7, 10,7)	7,8 (2,2, 19,0)
CR/CRh [*] /CRi	7,3 (5,8, 9,9)	4,6 (1,8, 19,0)
MRD^e-respons for CR/CRh[*]/CRi		
MRD-evaluerbare pasienter (%) [95 % KI] ^f	74/97 (76,3) (66,6, 84,3)	16/33 (48,5) (30,8, 66,5)
Varighet av MRD-respons		
Mediantid til hendelse [95 % KI]	4,5 måneder (3,6, 9,0)	3,8 måneder (1,9, 19,0)

	BLINCYTO (N = 271)	Standard kjemoterapi (N = 134)
alloHSCT etter baseline – n (%)		
Alle pasienter	65 (24)	32 (23,9)
Hematologiske respondenter (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Tid til alloHSCT hos alle transplanterte pasienter		
Mediantid til hendelse (interkvartil variasjonsbredde)	3,7 måneder (3,0, 5,3) (N = 65)	3,1 måneder (2,6, 4,3) (N = 32)
Tid til alloHSCT hos CR/CRh*/CRi-respondenter		
Median tid til hendelse [95 % KI] (KM-estimat)	11,3 måneder (5,2, I/A) (N = 119)	3,6 måneder (2,3, 7,2) (N = 33)
Mortalitet 100 dager etter alloHSCT		
n/N (%), [95 % KI]	4/38, 12,4 % (4,8, 29,9)	0/12, 0,0 % (0,0, IE)

^a CR ble definert som $\leq 5\%$ blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og fullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater $> 100\ 000$ /mikroliter og absolutt antall nøytrofile [ANC] > 1000 /mikroliter).

^b CRh* (komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon) ble definert som $\leq 5\%$ blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og delvis restitusjon av perifert blodtall (plater $> 50\ 000$ /mikroliter og ANC > 500 /mikroliter).

^c CRi (komplett remisjon med ufullstendig hematologisk restitusjon) ble definert som $\leq 5\%$ blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og ufullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater $> 100\ 000$ /mikroliter eller ANC > 1000 /mikroliter).

^d Tid for hendelsesfri overlevelse ble beregnet fra randomiseringstidspunkt til vurderingsdatoen der det ble sett residiv av sykdommen etter oppnådd CR/CRh*/CRi eller død, avhengig av hva som inntraff først. Pasienter som ikke nådde CR/CRh*/CRi innen 12 uker etter oppstart av behandling regnes som behandlingsfiasko og tilskrives en hendelsesfri overlevelse på 1 dag.

^e MRD-respons (minimal restsykdom) ble definert som MRD av PCR eller flowcytometri $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Pasienter som nådde CR/CRh*/CRi og hadde en målbar MRD-vurdering etter baseline.

Helserelatert livskvalitet

I denne åpne studien ble helserelatert livskvalitet rapportert av pasientene målt ved bruk av spørreskjemaet EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Questionnaire Quality of Life – Core 30). I en post-hoc sensitivetsanalyse forsinket BLINCYTO, sammenlignet med standardbehandling, konsekvent tiden til klinisk meningsfylt reduksjon av helserelatert livskvalitet (≥ 10 poengs forverring i forhold til baseline) for global helsestatus [median BLINCYTO versus standardbehandling: 8,1 måneder versus 1,0 måned; HR = 0,60 (95 % KI = 0,42, 0,85)], funksjonskala, symptomskala og individuelle punkter. Resultatene for helserelatert livskvalitet må tolkes med forsiktighet, ettersom de er basert på en post-hoc sensitivetsanalyse.

BLINCYTO ble også evaluert i en åpen, multisenter, enkelt-arm, fase II-studie av 189 pasienter (MT103-211). Egnede pasienter var ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursør ALL (residiv ved første remisjonsvarighet på ≤ 12 måneder i første salvage, residiv eller refraktær etter første salvage-behandling eller residiv innen 12 måneder av allogen HSCT, og hadde $\geq 10\%$ blaster i benmargen).

Premedisinering, BLINCYTO-dose per behandlingssyklus og administrasjonsmåte var identisk med de som ble benyttet i fase III-studien. Pasientene ble premedisinert med en påbudt cerebrospinalvæske-profylakse bestående av et intratekalt regime i henhold til institusjonelle eller nasjonale retningslinjer innen 1 uke før oppstart av behandling med BLINCYTO. BLINCYTO ble administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon. Startdosen i uke 1 av første behandlingssyklus var 9 mikrog/dag, deretter 28 mikrog/dag for de resterende 3 ukene. Måldosen på 28 mikrog/dag ble administrert i syklus 2 og etterfølgende sykluser, med oppstart på dag 1 i hver syklus. Dosejustering var mulig i tilfelle bivirkninger. Populasjonen som ble behandlet inkluderte 189 pasienter som fikk minst 1 infusjon med BLINCYTO, og gjennomsnittlig antall sykluser per pasient var 1,6. De pasientene som responderte på BLINCYTO, men som senere hadde tilbakefall fikk velge om de ville

behandles på nytt med BLINCYTO. Medianalderen blant de behandlede pasientene var 39 år (skala: 18 til 79 år, med 25 pasienter \geq 65 år), 64 av 189 (33,9 %) hadde gjennomgått HSCT før de fikk BLINCYTO og 32 av 189 (16,9 %) hadde fått mer enn 2 tidligere salvage-behandlinger.

Det primære endepunktet var fullstendig remisjon / fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjonsrate (CR/CRh*) innen 2 behandlingssyklus med BLINCYTO. 81 av 189 (42,9 %) pasienter nådde CR/CRh* innen de 2 første behandlingssyklusene og majoriteten av responsene (64 av 81) oppstod innen 1 behandlingssyklus. I den eldre populasjonen (\geq 65 år) nådde 11 av 25 pasienter (44,0 %) CR/CRh* i løpet av de første 2 behandlingssyklusene (se pkt. 4.8 vedrørende sikkerhet hos eldre). Fire pasienter nådde CR under konsolideringssyklusene, noe som resulterte i en kumulativ CR-rate på 35,4 % (67/189; 95 % KI: 28,6 %–42,7 %). 32 av 189 (17 %) pasienter gjennomgikk allogen HSCT under CR/CRh* induisert med BLINCYTO (se tabell 3).

Tabell 3. Resultater for effekt hos pasienter \geq 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (MT103-211)

	n (%) n = 189	95 % KI
Fullstendig remisjon (CR) ¹ /Fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjon (CRh*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Blast-fri hypoplastisk eller aplastisk benmarg ³	17 (9 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Delvis remisjon ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Residiv ⁵ -fri overlevelse (RFS) for CR/CRh*	5,9 måneder	[4,8 til 8,3 måneder]
Totaloverlevelse	6,1 måneder	[4,2 til 7,5 måneder]

¹ CR ble definert som \leq 5 % av blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og fullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater $>$ 100 000/mikroliter og absolutt antall nøytrofile [ANC] $>$ 1000/mikroliter).

² CRh* ble definert som \leq 5 % blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og delvis restitusjon av perifert blodtall (plater $>$ 50 000/mikroliter og ANC $>$ 500/mikroliter).

³ Blast-fri hypoplastisk eller aplastisk benmarg ble definert som \leq 5 % blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og utilstrekkelig restitusjon av perifert blodtall (plater \leq 50 000/mikroliter og/eller ANC \leq 500/mikroliter).

⁴ Delvis remisjon ble definert som 6 % til 25 % blaster, med minst 50 % reduksjon fra baseline.

⁵ Residiv ble definert som hematologisk tilbakefall (blaster i benmargen på over 5 % etter CR) eller ekstramedullært tilbakefall.

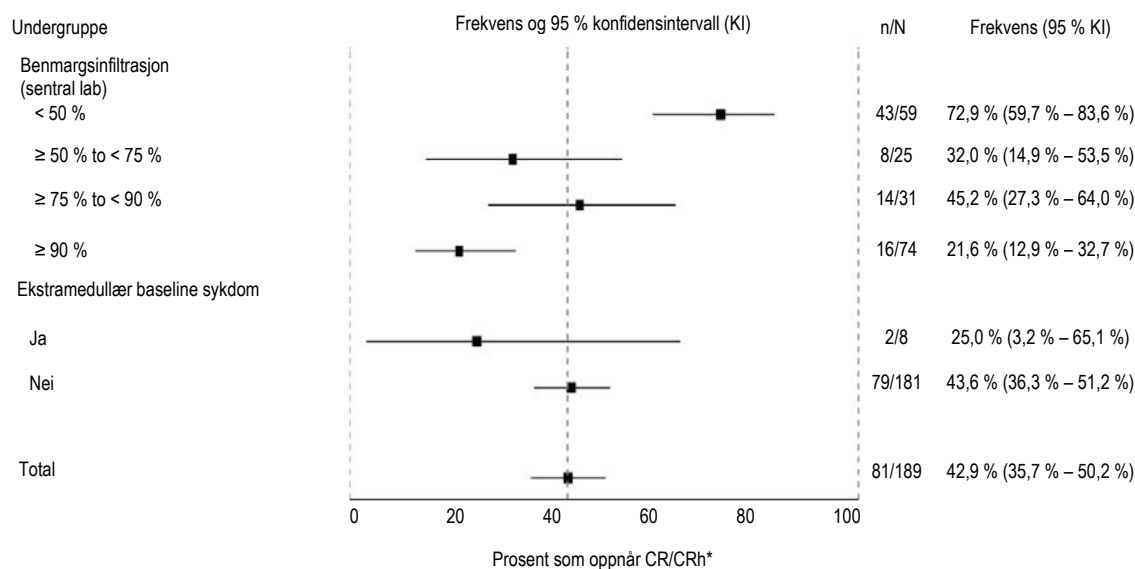
I en forhåndsspesifisert eksplorativ analyse hadde 60 av 73 MRD-evaluerbare pasienter med CR/CRh* (82,2 %) også MRD-respons (definert som MRD ved PCR $<$ 1×10^{-4}).

Pasienter med tidligere allogen HSCT hadde lignende responsrater som de uten tidligere HSCT, eldre pasienter hadde lignende responsrater som yngre pasienter og ingen vesentlig forskjell ble observert i remisjonsratene basert på antall tidligere salvage-behandlinger.

Hos pasienter med non-CNS/non-tester ekstramedullær sykdom (definert som minst 1 lesjon \geq 1,5 cm) ved screening (N = 8/189), var de kliniske responsratene (25 % [95 % KI: 3,2–65,1] lavere sammenlignet med pasienter uten tegn til ekstramedullær sykdom (N = 181, 43,6 % [95 % KI: 36,3–51,2]) (se figur 2).

Pasientene med den høyeste tumorbyrden, målt etter prosent blastceller i benmarg ved baseline (\geq 90 %), hadde fortsatt klinisk relevant respons med en CR/CRh*-rate på 21,6 % (KI 12,9–32,7) (se figur 2). Pasienter med lav tumorbyrde ($<$ 50 %) responderte best på BLINCYTO-behandlingen med en CR/CRh*-rate på 72,9 % (KI 59,7–83,6).

Figur 2. Grafisk fremstilling av CR/CRh*-rate i løpet av de første to sykluser i studie MT103-211 (primært analysesett)



n = antall pasienter i den angitte undergruppen som oppnådde CR eller CRh* innen de to første behandlingssyklusene.

N = totalt antall pasienter i den angitte undergruppen.

Det er begrensede data hos pasienter med sen første residiv av B-prekursor ALL definert som residiv som oppstod mer enn 12 måneder etter første remisjon eller mer enn 12 måneder etter HSCT i den første remisjonen. I kliniske fase II-studier oppnådde 88,9 % (8/9) av pasientene, med sen første residiv som definert i de individuelle studiene, CR/CRh* innen de første 2 behandlingssyklusene med 62,5 % (6/9) som oppnådde MRD-respons og 37,5 % (3/9) som fikk allogene HSCT etter behandling med BLINCYTO. Median totaloverlevelse (OS) var 17,7 måneder (KI 3,1 – ikke estimerbart).

I den randomiserte, åpne, multisenter fase III-studien (TOWER) oppnådde 70 % (7/10) av pasientene som hadde gjennomgått transplantasjoner, med sen første residiv som ble behandlet med BLINCYTO, CR/CRh* i løpet av de 2 første behandlingssyklusene sammenlignet med 20 % (1/5) hos de som ble behandlet med standard kjemoterapi. 50 % (5/10) sammenlignet med 0 % (0/5) oppnådde MRD-respons og 20 % (2/10) sammenlignet med 40 % (2/5) gjennomgikk allogene HSCT etter behandling. Median OS var 15,6 måneder (KI 5,5 – ikke estimerbart) for BLINCYTO-gruppen og 5,3 måneder (KI 1,1 – ikke estimerbart) gruppen med standard kjemoterapi.

Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL hos voksne pasienter

Sikkerhet og effekt av BLINCYTO ble evaluert i en åpen, enarmet fase II-multisenterstudie (ALCANTARA). Egnede pasienter var ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-positiv B-prekursor ALL, residiverende eller refraktær til minst 1 andregenerasjons eller senere tyrosinkinasehemmer (TKI), eller intolerant overfor andregenerasjons TKI, og intolerant eller refraktær overfor imatinibmesylat.

BLINCYTO ble administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon. Startdosen i uke 1 av første behandlingssyklus var 9 mikrog/dag, deretter 28 mikrog/dag for de resterende 3 ukene. Dosen på 28 mikrog/dag ble administrert i syklus 2 og etterfølgende sykluser, med oppstart på dag 1 i hver syklus. Dosejustering var mulig ved bivirkninger. Populasjonen som ble behandlet, inkluderte 45 pasienter som fikk minst én infusjon med BLINCYTO, og gjennomsnittlig antall behandlingssykluser var 2,2 (se tabell 4 for pasientdemografi og karakteristika ved baseline).

Tabell 4: Demografi og karakteristika ved baseline i fase II-studie (ALCANTARA)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 45)
Alder	
Median, år (min., maks.)	55 (23, 78)
Gjennomsnittlig, år (SD)	52,8 (15)
≥ 65 år og < 75 år, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 år, n (%)	2 (4,4)
Menn, n (%)	24 (53,3)
Etnisitet, n (%)	
Asiatisk	1 (2,2)
Svart (eller afroamerikansk)	3 (6,7)
Annet	2 (4,4)
Hvit	39 (86,7)
Sykehistorie, n (%)	
Tidligere TKI-behandling ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Tidligere salvage-behandling	31 (61,9)
Tidligere alloHSCT ^b	20 (44,4)
Blaster i benmarg ^c , n (%)	
≥ 50 % til < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Antall pasienter som ikke lyktes med ponatinib = 23 (51,1 %)

^b alloHSCT = allogene hematopoietiske stamcelletransplantasjon

^c Vurdert sentralt

Det primære endepunktet var CR/CRh*-raten i løpet av 2 behandlingssykluser med BLINCYTO. 16 av 45 (35,6 %) pasienter oppnådde CR/CRh* i løpet av de første 2 behandlingssyklusene. Av de 16 pasientene med CR/CRh* i de første 2 syklusene oppnådde 12 av 14 (85,7 %) pasienter med CR og 2 av 2 (100 %) pasienter med CRh* også en fullstendig MRD-respons (se tabell 5).

To pasienter nådde CR under etterfølgende sykluser, noe som resulterte i en kumulativ CR-rate på 35,6 % (16 av 45; 95 % KI: 21,9–51,2). 5 av 16 (31,3 %) pasienter gjennomgikk allogene HSCT under CR/CRh* induert med BLINCYTO.

Tabell 5. Effekteresultater hos pasienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (ALCANTARA)

	N = 45
Fullstendig remisjon (CR) ^a / Fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjon (CRh*) ^b , n (%) [95 % KI]	16 (35,6) [21,9, 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2, 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5, 15,1]
CRi ^c (uten CRh*), n (%) [95 % KI]	2 (4,4) [0,5, 15,1]
Blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmarg (uten CRi) ^d , n (%) [95 % KI]	3 (6,7) [1,4, 18,3]
Delvis remisjon ^e , n (%) [95 % KI]	2 (4,4) [0,5, 15,1]
Fullstendig MRD-respons ^f , n (%) [95 % KI]	18 (40,0) [25,7, 55,7]
Median residiv ^g -fri overlevelse (RFS) for CR/CRh* [95 % KI]	6,7 måneder [4,4 til IE ^h]
Median totaloverlevelse [95 % KI]	7,1 måneder [5,6 til IE ^h]

^a CR ble definert som ≤ 5 % av blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og fullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater > 100 000/mikroliter og absolutt antall nøytrofile [ANC] > 1000/mikroliter).

^b CRh* ble definert som ≤ 5 % blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og delvis restitusjon av perifert blodtall (plater > 50 000/mikroliter og ANC > 500/mikroliter).

^c CRi (fullstendig remisjon med ufullstendig hematologisk restitusjon) ble definert som $\leq 5\%$ blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og ufullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater $> 100\ 000$ /mikroliter eller ANC > 1000 /mikroliter).

^d Blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmarg ble definert som $\leq 5\%$ blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og utilstrekkelig restitusjon av perifere tall: plater $\leq 50\ 000$ /mikroliter og/eller ANC ≤ 500 /mikroliter.

^e Delvis remisjon ble definert som 6% til 25% blaster i benmarg, med minst 50% reduksjon fra baseline.

^f Fullstendig MRD-respons ble definert som fravær av påviselig MRD bekreftet i en analyse med en følsomhet på minst 10^{-4} .

^g Residiv ble definert som hematologisk tilbakefall (blaster i benmargen på over 5% etter CR) eller ekstramedullært tilbakefall.

^h IE = ikke estimerbart

Pasientene med den høyere tumorbyrden, målt etter prosent blastceller i benmarg ved baseline ($\geq 50\%$), hadde fortsatt klinisk relevant respons med en CR/CRh*-rate på $26,5\%$ (95% KI $12,9$ – $44,4$). Pasienter med lav tumorbyrde ($< 50\%$) responderte best på BLINCYTO-behandlingen med en CR/CRh*-rate på $63,6\%$ (95% KI $30,8$ – $89,1$). For pasienter med et høyt antall perifere hvite blodceller ($\geq 3,0 \times 10^9/l$) var responsraten $27,3\%$ (95% KI $10,7$ – $50,2$), mens responsraten for de med et lavere antall hvite blodceller ($< 3,0 \times 10^9/l$) var $43,5\%$ (95% KI $23,2$ – $65,5$).

Behandlingseffektene i evaluerbare undergrupper (f.eks. mutasjonsstatus, antall tidligere TKI-er, tidligere HSCT-status og residiv uten tidligere HSCT) var generelt overensstemmende med resultatene i den totale populasjonen. Pasienter med T315I-mutasjon, andre mutasjoner eller ytterligere cytogenetiske avvik hadde en tilsvarende responsrate sammenlignet med pasienter som ikke hadde disse mutasjonene eller avvikene.

MRD-positiv B-prekursor ALL

Sikkerhet og effekt av BLINCYTO hos voksne pasienter med MRD-positiv B--prekursor ALL ble evaluert i en åpen, enarmet fase II-multisenterstudie (BLAST). Egnede pasienter var ≥ 18 år uten tidligere HSCT, hadde fått minst 3 sykluser med standard ALL-induksjonsbehandling, var i fullstendig hematologisk remisjon (definert som $< 5\%$ blaster i benmargen, absolutt antall nøytrofile ≥ 1000 /mikroliter, blodplater $\geq 50\ 000$ /mikroliter og hemoglobinnivå ≥ 9 g/dl) og hadde molekylær svikt eller molekylært residiv (definert som MRD $\geq 10^{-3}$). Se tabell 6. MRD-status ved screening ble fastsatt ut fra benmargaspirasjoner med flowcytometri eller polymerasekjedereaksjon (PCR) ved en følsomhet på minst 10^{-4} basert på lokale evalueringer. Deretter bekreftet et sentralt laboratorium MRD-nivåene med PCR. Endelig tolking av MRD-resultatene var i tråd med EuroMRD-retningslinjene.

Tabell 6. Demografi og baselinekarakteristika i MRD-studie (BLAST)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 116)
Alder	
Median, år (min., maks.)	45 (18, 76)
Gjennomsnittlig, år (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 år, n (%)	15 (12,9)
Menn, n (%)	68 (58,6)
Etnisitet, n (%)	
Asiatisk	1 (0,9)
Annet (blandet)	1 (0,9)
Hvit	102 (87,9)
Ukjent	12 (10,3)
Residivhistorikk, n (%)	
Pasienter i første CR	75 (64,7)
Pasienter i andre CR	39 (33,6)
Pasienter i tredje CR	2 (1,7)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 116)
MRD-nivå ved baseline*, n (%)	
≥ 10 ⁻¹ og < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² og < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ og < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Under den nedre grensen for kvantifisering	5 (4,3)
Ukjent	2 (1,7)

*Vurdert sentralt i en analyse med en følsomhet på minst 10⁻⁴

BLINCYTO ble administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon. Pasientene fikk en konstant dose på 15 mikrog/m²/dag (tilsvarende den anbefalte dosen på 28 mikrog/dag) av BLINCYTO i alle behandlingssykluser. Pasientene fikk opptil 4 behandlingssykluser. Dosejustering var mulig ved bivirkninger. Populasjonen som ble behandlet inkluderte 116 pasienter som fikk minst én infusjon med BLINCYTO, og gjennomsnittlig antall fullførte behandlingssykluser var 1,8 (område: 1 til 4).

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en fullstendig MRD-respons innen én syklus med BLINCYTO-behandling. 88 av 113 (77,9 %) evaluerbare pasienter oppnådde en fullstendig MRD-respons etter én behandlingssyklus. Se tabell 7. To pasienter oppnådde en fullstendig MRD-respons med 1 tilleggssyklus med BLINCYTO. MRD-responsrater etter alder og MRD-nivå ved baselineundergrupper var i overensstemmelse med resultatene i den totale populasjonen. Residiv-fri overlevelse hos pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ B-prekursor ALL ved 18 måneder sensurert ved HSCT eller kjemoterapi etter BLINCYTO var 54 % (33 %, 70 %). Residiv-fri overlevelse ved 18 måneder ikke sensurert ved HSCT eller kjemoterapi etter BLINCYTO var 53 % (44 %, 62 %).

Tabell 7. Effekresultater hos pasienter ≥ 18 år med MRD-positiv B-prekursor ALL (BLAST)

Fullstendig MRD-respons ^a , n/N (%), [95 % KI]	88/113 ^b (77,9) [69,1, 85,1]
≥ 65 år	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Pasienter i første CR	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Pasienter i andre CR	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Pasienter i tredje CR	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Varighet av fullstendig MRD-respons [95 % KI]	17,3 måneder [12,6, 23,3]

^a Fullstendig MRD-respons ble definert som fravær av påviselig MRD bekreftet i en analyse med en følsomhet på minst 10⁻⁴

^b 113 pasienter (97,4 %, 113/116) ble inkludert i det fullstendige analysesettet for det primære endepunktet

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av BLINCYTO ble evaluert i en åpen, enarmet multisenterstudie hos 93 pediatriske pasienter med residiv eller refraktær B-prekursor ALL (andre eller senere benmargstilbakefall, i et hvilket som helst margtilbakefall etter allogen HSCT eller refraktær overfor andre behandlinger, og også med > 25 % blaster i benmargen) (MT103-205). Dette var en todelt studie, en dosebestemmende del for å avgjøre passende doseringsregime, etterfulgt av en enarmet effektdel ved bruk av dette regimet.

BLINCYTO ble administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon. I den dosebestemmende delen av studien ble doser på opptil 30 mikrog/m²/dag evaluert. Den anbefalte dosen for PK-utvidelses- og effektdelene av studien ble fastslått å være 5 mikrog/m²/dag på dag 1–7 og 15 mikrog/m²/dag på dag 8–28 for syklus 1, og 15 mikrog/m²/dag på dag 1–28 for etterfølgende sykluser. Dosejustering var mulig ved bivirkninger. Pasientene som responderte på BLINCYTO, men som senere hadde tilbakefall fikk mulighet til å behandles på nytt med BLINCYTO.

Populasjonen som ble behandlet (i dosebestemmende-, PK-utvidelses- og effektdelene) omfattet 70 pasienter som mottok minst 1 infusjon av BLINCYTO ved anbefalt dose. Det gjennomsnittlige antallet behandlingssykluser var 1,5. Medianalderen blant de behandlede pasientene var 8 år (område: 7 måneder til 17 år), 40 av 70 (57,1 %) hadde vært gjennom alloge HSCT før de mottok BLINCYTO, og 39 av 70 (55,7 %) hadde refraktær sykdom. De fleste pasienter hadde en høy tumorbyrde (≥ 50 % leukemiske blaster i benmarg) ved baseline med en median på 75,5 % blaster i benmarg.

Tjue av 70 (28,6%) pasienter nådde CR/CRh* innen de 2 første behandlingssyklusene der 17 av 20 (85 %) oppstod innen 1. behandlingssyklus. Fire pasienter nådde M1 benmarg, men nådde ikke restitusjonskravet for perifert blodtall for CR eller CRh*. Elleve av de 20 pasientene (55 %) som nådde CR/CRh* gjennomgikk alloge HSCT. CR/CRh* for pasienter under 2 år var 40 % (4/10), 30,0 % (6/20) for pasienter på 2–6 år og 25 % (10/40) for pasienter på 7–17 år. Tre pasienter < 1 år som var refraktære til tidligere behandling og uten tidligere alloHSCT mottok én sykklus med BLINCYTO ved en dose på 5–15 mikrog/m²/dag. Ingen av de 3 forsøkspersonene < 1 år nådde en CR/CRh*, 1 pasient hadde progressiv sykdom (OS 2,3 måneder) og 2 responderte ikke (OS henholdsvis 1,1 måned og 8,7 måneder). Typen bivirkninger som ble observert hos spedbarn, var tilsvarende dem som ble observert i den totale pediatrike populasjonen. Se tabell 8 for effektresultater.

Tabell 8. Effekresultater hos pasienter < 18 år med residiverende eller refraktær B-prekursor ALL (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95 % KI]	20 (28,6 %) [18,4–40,6 %]
CR, n (%) [95 % KI]	11 (15,7 %) [8,1–26,4 %]
CRh*, n (%) [95 % KI]	9 (12,9 %) [6,1–23,0 %]
Fullstendig MRD-respons for CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	11/20 (55,0 %) [31,5–76,9 %]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	6/11 (54,5 %) [23,4–83,3 %]
CRh*, n1/n2 ^d (%) [95 % KI]	5/9 (55,6 %) [21,2–86,3 %]
Median residiv ^e -fri overlevelse (RFS) ^e for CR /CRh* [95 % KI]	6,8 måneder [2,2 til 12,0 måneder]
Median totaloverlevelse [95 % KI]	7,5 måneder [4,0 til 11,8 måneder]
Mortalitet 100 dager etter alloHSCT ^f	
n/N (%), [95 % KI]	1/6 (16,7 %) [2,5–72,7 %]

^a CR ble definert som M1-marg (≤ 5 % av blaster i benmargen), ingen tegn til sirkulerende blaster eller ekstramedullær sykdom og fullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater > 100 000/mikroliter og absolutt nøytrofiltall [ANC] > 1000/mikroliter) og uten tilbakefall innen 28 dager.

^b CRh* ble definert som M1-marg (≤ 5 % av blaster i benmargen), ingen tegn til sirkulerende blaster eller ekstramedullær sykdom og delvis restitusjon av perifert blodtall (plater > 50 000/mikroliter og ANC > 500/mikroliter) og uten tilbakefall innen 28 dager.

^c Fullstendig MRD-respons, ingen påviselige tegn på leukemiske celler enten via PCR eller flowcytometri.

^d n1: Antall pasienter som nådde MRD-respons og den respektive remisjonsstatusen. n2: Antall pasienter som oppnådde den respektive remisjonsstatusen. Én CR/CRh*-responder med manglende MRD-data ble ansett som en MRD-nonresponder.

^e Residiv ble definert som hematologisk tilbakefall (blaster i benmargen på over 25 % etter CR) eller ekstramedullært tilbakefall.

^f Kun pasienter med HSCT i CR/CRh*-remisjon (uten bruk av anti-leukemiske legemidler før HSCT) er inkludert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til blinatumomab fremstår som lineær i doseområdet fra 5 til 90 mikrog/m²/dag (ca. tilsvarende 9–162 mikrog/dag) hos voksne pasienter. Etter kontinuerlig intravenøs infusjon, ble steady-state serumkonsentrasjon (C_{ss}) oppnådd innen ett døgn og forble stabil over tid. Økningen i gjennomsnittlig C_{ss}-verdi var omtrent proporsjonal med dosen i området som ble testet. For de kliniske dosene på 9 mikrog/dag og 28 mikrog/dag for behandling av residiv eller refraktær ALL, var gjennomsnittlig (SD) C_{ss} henholdsvis 228 (356) pg/ml og 616 (537) pg/ml. Farmakokinetikken til blinatumomab hos pasienter med MRD-positiv B-prekursor ALL lignet farmakokinetikken hos pasienter med residiverende eller refraktær ALL.

Distribusjon

Estimert gjennomsnittlig (SD) distribusjonsvolum basert på terminal fase (V_z) var 4,35 (2,45) l med kontinuerlig intravenøs infusjon av blinatumomab.

Biotransformasjon

Metabolismen til blinatumomab er ikke beskrevet. Som med alle terapeutiske proteiner forventes det at blinatumomab degenereres og kataboliseres til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Estimert gjennomsnittlig (SD) systemisk clearance med kontinuerlig intravenøs infusjon hos pasienter som fikk blinatumomab i kliniske studier, var 3,11 (2,98) l/time. Gjennomsnittlig (SD) halveringstid var 2,10 (1,41) timer. Uvesentlige mengder blinatumomab ble utskilt i urin med de testede kliniske dosene.

Kroppsoverflateareal, kjønn og alder

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført for å evaluere effektene av demografiske karakteristikk på farmakokinetikken til blinatumomab. Resultater tyder på at alder (7 måneder til 80 år) og kjønn ikke påvirker farmakokinetikken til blinatumomab. Kroppsoverflateareal (0,37 til 2,70 m²) påvirker farmakokinetikken til blinatumomab. Påvirkningen er imidlertid uvesentlig hos voksne, og dosering basert på kroppsoverflateareal anbefales hos den pediatriske populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier av blinatumomab har blitt gjort hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske analyser viste at gjennomsnittlig forskjell i clearance-verdier for blinatumomab var omtrent 2 ganger mellom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Høy variabilitet mellom pasienter ble imidlertid sett (CV % opptil 96,8 %) og clearance-verdier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var i all hovedsak innenfor området som ble observert hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyrefunksjon forventes ikke å ha klinisk relevant virkning i kliniske utfall.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier av blinatumomab har blitt gjort hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Baselinenivå av ALAT og ASAT ble brukt for å vurdere effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av blinatumomab. Populasjonsfarmakokinetiske analyser tyder på at det ikke er en forbindelse mellom ALAT- eller ASAT-nivåer og clearance av blinatumomab.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til blinatumomab fremstår som lineær i doseområdet fra 5 til 30 mikrog/m²/dag hos pediatriske pasienter. Ved de anbefalte dosene var de gjennomsnittlige (SD) steady-state-konsentrasjonsverdiene (C_{ss}) 162 (179) og 533 (392) pg/ml ved dosene på henholdsvis 5 og 15 mikrog/m²/dag. Det estimerte gjennomsnittlige (SD) distribusjonsvolumet (V_z), clearance (CL) og halveringstid ($t_{1/2,z}$) var henholdsvis 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/t/m² og 2,19 (1,53) timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering av blinatumomab og den murine surrogaten viste de forventede farmakologiske effektene (inkludert frigjøring av cytokiner, reduksjon i leukocytantall, uttømming av B-celler, reduksjon av T-celler, reduksjon av cellularitet i lymfoide vev). Disse endringene opphørte etter behandlingsstans.

Studier av reproduksjonstoksitet er ikke utført med blinatumomab. I en embryo-føtal utviklingsstudie av toksisitet hos mus, krysset det murine surrogatet placenta kun i liten grad (føtal-til-maternal serumkonsentrasjonsratio < 1 %) og induserte ikke embryo-føtal toksisitet eller teratogenisitet. Den forventede uttømmingen av B- og T-celler ble observert hos drektige mus, men hematologiske effekter hos fosteret ble ikke vurdert. Ingen studier er gjort for å evaluere behandlingsrelaterte effekter på fertilitet. Toksitetetsstudier med murint surrogatmolekyl viste ingen effekt på reproduksjonsorganer hos hannmus eller hunnmus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Sitronsyremonohydrat (E330)
Trehalosedihydrat
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)

Oppløsning (stabilisator)

Sitronsyremonohydrat (E330)
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

5 år

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Dersom den ikke fortynnes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar.

Fortynnet oppløsning (klargjort infusjonspose)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for 10 dager ved 2 °C – 8 °C eller 96 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør klargjorte infusjonsposer brukes umiddelbart. Dersom de ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynningen har blitt gjort i kontrollerte og validerte aseptiske omgivelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning med BLINCYTO inneholder 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator):

- 38,5 mikrogram blinatumomab-pulver i et hetteglass (type I glass) med en stopper (elastomergummi), forsegling (aluminium) og vippelukk og
- 10 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med en stopper (elastomergummi), forsegling (aluminium) og vippelukk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Aseptisk klargjøring

Aseptisk håndtering er helt nødvendig ved klargjøring av infusjonen. Klargjøring av BLINCYTO:

- skal utføres under aseptiske forhold av personer med opplæring som er i samsvar med retningslinjer for god praksis, spesielt med tanke på aseptisk klargjøring av parenterale produkter.
- skal skje under en avtrekkshette for laminær luftstrøm eller i et biologisk sikkerhetskabinett ved bruk av standard forhåndsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.

Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring og administrering som er gitt i dette avsnittet følges nøye for å minimere medisineringsfeil (inkludert underdosering og overdosering).

Spesielle instruksjoner for å sikre nøyaktig klargjøring

- En oppløsning (stabilisator) i BLINCYTO-pakningen brukes til å smøre den ferdigfylte infusjonsposen før rekonstituert BLINCYTO tilsettes. **Bruk ikke denne oppløsningen (stabilisator) til rekonstituering av BLINCYTO pulver til konsentrat.**
- Den totale mengden av rekonstituert og fortynnet BLINCYTO vil være mer enn den mengden som skal administreres til pasienten (240 ml). Dette er for å ta høyde for svinn i infusjonsslangene og for å sikre at pasienten mottar full dose med BLINCYTO.
- Når en infusjonspose klargjøres, fjernes all luft fra infusjonsposen. Dette er spesielt viktig når en flyttbar infusjonspumpe brukes.
- Bruk de spesifikke mengdene som er beskrevet i instruksjonene for rekonstituering og fortynning nedenfor for å minimere feilberegning.

Andre instruksjoner

- BLINCYTO er forlikelig med infusjonsposser/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksylftalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Pumpespesifikasjoner: Infusjonspumpen som brukes til administrering av BLINCYTO infusjonsvæske, oppløsning, skal være programmerbar, låsbar og skal ha en alarm. Pumper av elastomer skal ikke brukes.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Spesifikke instruksjoner er gitt for rekonstituering og fortynning av hver enkelt dose og infusjonstid. Kontroller den foreskrevne dosen og infusjonstiden for BLINCYTO, og finn avsnittet med egnet fremgangsmåte for klargjøring av dose oppført under. Tabell 9 inneholder anvisninger for pasienter som veier 45 kg eller mer, mens tabell 10 og tabell 11 har anvisninger for pasienter som veier under 45 kg. Følg trinnene for rekonstituering av BLINCYTO og klargjøring av infusjonsposen som er beskrevet under tabell 11.

Tabell 9. For pasienter som veier 45 kg eller mer: volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (stabilisator) og rekonstituert BLINCYTO for tilsetning til infusjonspose

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (startvolum)			250 ml (vanlig overskuddsmengde 265 til 275 ml)
Oppløsning (stabilisator)			5,5 ml
Dose	Infusjons- varighet	Infusjons- hastighet	Rekonstituert BLINCYTO (antall pakninger)
9 mikrog/dag	24 timer	10 ml/time	0,83 ml (1)
	48 timer	5 ml/time	1,7 ml (1)
	72 timer	3,3 ml/time	2,5 ml (1)
	96 timer	2,5 ml/time	3,3 ml (2)
28 mikrog/dag	24 timer	10 ml/time	2,6 ml (1)
	48 timer	5 ml/time	5,2 ml (2)
	72 timer	3,3 ml/time	8 ml (3)
	96 timer	2,5 ml/time	10,7 ml (4)

Tabell 10. For pasienter som veier under 45 kg: volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (stabilisator) og rekonstituert BLINCYTO for tilsetning til infusjonspose for dose på 5 mikrog/m²/dag

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (startvolum)				250 ml (vanlig overskuddsmengde 265 til 275 ml)
Oppløsning (stabilisator)				5,5 ml
Dose	Infusjons- varighet	Infusjons- hastighet	Kroppsoverflate- areal (m ²)	Rekonstituert BLINCYTO (antall pakninger)
5 mikrog/m²/ dag	24 timer	10 ml/time	1,50–1,59	0,70 ml (1)
			1,40–1,49	0,66 ml (1)
			1,30–1,39	0,61 ml (1)
			1,20–1,29	0,56 ml (1)
			1,10–1,19	0,52 ml (1)
			1,00–1,09	0,47 ml (1)
			0,90–0,99	0,43 ml (1)
			0,80–0,89	0,38 ml (1)
			0,70–0,79	0,33 ml (1)
			0,60–0,69	0,29 ml (1)
			0,50–0,59	0,24 ml (1)
			0,40–0,49	0,20 ml (1)
	48 timer	5 ml/time	1,50–1,59	1,4 ml (1)
			1,40–1,49	1,3 ml (1)
			1,30–1,39	1,2 ml (1)
			1,20–1,29	1,1 ml (1)
			1,10–1,19	1,0 ml (1)
			1,00–1,09	0,94 ml (1)
			0,90–0,99	0,85 ml (1)
			0,80–0,89	0,76 ml (1)
			0,70–0,79	0,67 ml (1)
			0,60–0,69	0,57 ml (1)
			0,50–0,59	0,48 ml (1)
			0,40–0,49	0,39 ml (1)
	72 timer	3,3 ml/time	1,50–1,59	2,1 ml (1)
			1,40–1,49	2,0 ml (1)
			1,30–1,39	1,8 ml (1)
			1,20–1,29	1,7 ml (1)
			1,10–1,19	1,6 ml (1)
			1,00–1,09	1,4 ml (1)
			0,90–0,99	1,3 ml (1)
			0,80–0,89	1,1 ml (1)
			0,70–0,79	1,0 ml (1)
			0,60–0,69	0,86 ml (1)
			0,50–0,59	0,72 ml (1)
			0,40–0,49	0,59 ml (1)
	96 timer	2,5 ml/time	1,50–1,59	2,8 ml (1)
			1,40–1,49	2,6 ml (1)
			1,30–1,39	2,4 ml (1)
			1,20–1,29	2,3 ml (1)
			1,10–1,19	2,1 ml (1)
			1,00–1,09	1,9 ml (1)
			0,90–0,99	1,7 ml (1)
			0,80–0,89	1,5 ml (1)
			0,70–0,79	1,3 ml (1)
			0,60–0,69	1,2 ml (1)
			0,50–0,59	0,97 ml (1)
			0,40–0,49	0,78 ml (1)

Tabell 11. For pasienter som veier under 45 kg: volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (stabilisator) og rekonstituert BLINCYTO for tilsetning til infusjonspose for dose på 15 mikrog/m²/dag

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (startvolum)				250 ml (vanlig overskuddsmengde 265 til 275 ml)
Oppløsning (stabilisator)				5,5 ml
Dose	Infusjons- varighet	Infusjons- hastighet	Kroppsoverflate- areal (m ²)	Rekonstituert BLINCYTO (antall pakninger)
15 mikrog/m ² / dag	24 timer	10 ml/time	1,50–1,59	2,1 ml (1)
			1,40–1,49	2,0 ml (1)
			1,30–1,39	1,8 ml (1)
			1,20–1,29	1,7 ml (1)
			1,10–1,19	1,6 ml (1)
			1,00–1,09	1,4 ml (1)
			0,90–0,99	1,3 ml (1)
			0,80–0,89	1,1 ml (1)
			0,70–0,79	1,00 ml (1)
			0,60–0,69	0,86 ml (1)
			0,50–0,59	0,72 ml (1)
			0,40–0,49	0,59 ml (1)
	48 timer	5 ml/time	1,50–1,59	4,2 ml (2)
			1,40–1,49	3,9 ml (2)
			1,30–1,39	3,7 ml (2)
			1,20–1,29	3,4 ml (2)
			1,10–1,19	3,1 ml (2)
			1,00–1,09	2,8 ml (1)
			0,90–0,99	2,6 ml (1)
			0,80–0,89	2,3 ml (1)
			0,70–0,79	2,0 ml (1)
			0,60–0,69	1,7 ml (1)
			0,50–0,59	1,4 ml (1)
			0,40–0,49	1,2 ml (1)
	72 timer	3,3 ml/time	1,50–1,59	6,3 ml (3)
			1,40–1,49	5,9 ml (3)
			1,30–1,39	5,5 ml (2)
			1,20–1,29	5,1 ml (2)
			1,10–1,19	4,7 ml (2)
			1,00–1,09	4,2 ml (2)
			0,90–0,99	3,8 ml (2)
			0,80–0,89	3,4 ml (2)
			0,70–0,79	3,0 ml (2)
			0,60–0,69	2,6 ml (1)
			0,50–0,59	2,2 ml (1)
			0,40–0,49	1,8 ml (1)
	96 timer	2,5 ml/time	1,50–1,59	8,4 ml (3)
			1,40–1,49	7,9 ml (3)
			1,30–1,39	7,3 ml (3)
			1,20–1,29	6,8 ml (3)
			1,10–1,19	6,2 ml (3)
			1,00–1,09	5,7 ml (3)
			0,90–0,99	5,1 ml (2)
			0,80–0,89	4,6 ml (2)
			0,70–0,79	4,0 ml (2)
			0,60–0,69	3,4 ml (2)
			0,50–0,59	2,9 ml (2)
			0,40–0,49	2,3 ml (1)

BSA = kroppsoverflateareal

Dette utstyret er også nødvendig, men **ikke** inkludert i pakningen

- Sterile engangssprøyter
- Nåler med tykkelse 21–23 (anbefalt)
- Vann til injeksjonsvæsker
- Infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
 - For å minimere antall aseptiske overføringer, bruk en ferdigfylt infusjonspose på 250 ml.
Doseberegninger for BLINCYTO er basert på en vanlig overskuddsmengde på 265 til 275 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
 - Bruk kun infusjonsposser/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksylftalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Intravenøse slanger av polyolefin, PVC non-DEHP eller EVA med et integrert, sterilt ikke-pyrogent filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad.
 - Påse at slangene er fortlidelige med infusjonspumpen.

Rekonstituering og klargjøring av BLINCYTO infusjonsvæske, oppløsning med bruk av en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstrueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. Må ikke ristes.
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstrueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (se tabell 9 til tabell 11 for det bestemte volumet av rekonstituert BLINCYTO). Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med klargjort infusjonsvæske, oppløsning. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1047/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. november 2015

Dato for siste fornyelse: 19. april 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av BLINCYTO i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) komme til enighet med den nasjonale vedkommende myndighet om utdanningsprogrammets innhold og format, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter av programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også påse at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner i hvert medlemsland hvor BLINCYTO markedsføres, som forventes å forskrive, gi og bruke BLINCYTO, utstyres med følgende opplæringsmateriell:

- Opplæringsmateriell for leger
- Opplæringsmateriell for apotek
- Opplæringsmateriell for sykepleiere
- Opplæringsmateriell for pasienter/omsorgspersoner
- Pasientkort

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

1. En kobling til **preparatomtalen** (SmPC)
2. **Veiledningen for leger**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Informasjon om behandling med BLINCYTO, administrasjon og dosering, varigheten av sykehusopphold, avbrudd og/eller permanent seponering av behandlingen

Medisineringsfeil (ME)

- Data fra kliniske studier, tilfeller av medisineringsfeil, hyppighet, alvorlighet og utfall.
- Påminnelse om å instruere pasientene om hvordan de reduserer risikoen for medisineringsfeil når de bruker infusjonspumpen.

Nevrologiske hendelser

- Data fra kliniske studier, hyppighet og alvorlighetsgrad (nevrologisk toksisitet grad 3 og 4 ble observert)
- Anbefaling om å overvåke pasientene for tegn og symptomer på nevrotoksitet
- Håndtering av nevrotoksitet (inkludert dosejustering og doseavbrudd)
- Anbefaling til pasienter om at de ikke skal kjøre bil når de får BLINCYTO og at de umiddelbart skal kontakte behandlende lege dersom de opplever nevrologiske symptomer

Opplæringsmaterialet for apotek skal inneholde:

1. En kobling til **preparatomtalen** (SmPC)
2. **Veiledningen for apoteker**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Detaljert beskrivelse av fremgangsmåte ved rekonstituering og klargjøring av BLINCYTO infusjonsløsning for intravenøs administrasjon under aseptiske forhold, med bruk av aseptisk teknikk.

Opplæringsmaterialet for sykepleiere skal inneholde:

1. En kobling til **preparatomtalen** (SmPC)
2. **Veiledning for sykepleiere**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Beskrivelse av fremgangsmåten ved administrasjon av BLINCYTO
 - Beskrivelse av pasientovervåkning og håndtering av tidlige tegn og symptomer på nevrologiske hendelser
 - Anbefaling om at pasientene ikke skal kjøre bil når de får BLINCYTO og at de umiddelbart skal kontakte behandlende lege/sykepleier dersom de opplever nevrologiske symptomer

Opplæringsmateriellet for pasienter (og omsorgspersoner) skal inneholde:

1. **Veiledning for pasienter**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Beskrivelse av fremgangsmåten ved administrasjon av BLINCYTO og hvordan de reduserer risikoen for medisineringsfeil når de bruker infusjonspumpen
 - Beskrivelse av de viktigste tegnene og/eller symptomene på nevrologiske hendelser og viktigheten av å varsle behandlende lege eller sykepleier umiddelbart dersom de opplever symptomer
 - Anbefaling om at pasientene ikke skal kjøre når de får BLINCYTO
2. En kobling til **pakningsvedlegget**

Pasientkortet skal inneholde:

- En varselmelding til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i nødsituasjoner, om at pasienten bruker BLINCYTO
 - Kontaktopplysninger til forskriveren av BLINCYTO
 - Dato for oppstart av BLINCYTO-behandlingen
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
-
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Studie 20150136: en observasjonsstudie av blinatumomabs sikkerhet og effekt, bruk og behandlingspraksis*	Q42021

* Studieprotokollen må utvikles og presenteres for gjennomgang av PRAC senest 2 måneder etter EU-kommisjonens avgjørelse.

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Søkeren skal sende inn de endelige resultatene av en oppfølgende observasjonsstudie for å gi en nærmere beskrivelse av sikkerheten av BLINCYTO på lang sikt, inkludert utviklingsaspekter, HSCT og sekundær malignitet hos pediatriske pasienter med høy risiko som deltar i Studie 20120215*.	Q42036

* Studieprotokollen må utvikles og presenteres for gjennomgang av PRAC senest 3 måneder etter EU-kommisjonens avgjørelse.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
blinatumomab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 38,5 mikrogram blinatumomab.
Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass 12,5 mikrogram/ml
blinatumomab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: sitronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80 og
natriumhydroksid.
Oppløsning (stabilisator): sitronsyremonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80,
natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver.
1 hetteglass med oppløsning (stabilisator). Skal kun tilsettes posen med natriumklorid.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Rekonstituert oppløsning skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1047/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

BLINCYTO 38,5 mikrog pulver til konsentrat
blinatumomab
i.v. etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED OPPLØSNING FOR STABILISATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsning (stabilisator)
BLINCYTO

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

Skal kun tilsettes posen med natriumklorid.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning blinatumomab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva BLINCYTO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BLINCYTO
3. Hvordan du bruker BLINCYTO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BLINCYTO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BLINCYTO er og hva det brukes mot

Virkestoffet i BLINCYTO er blinatumomab. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antineoplastiske midler, som angriper kreftceller.

BLINCYTO brukes til å behandle voksne som har akutt lymfoblastisk leukemi. Akutt lymfoblastisk leukemi er en type blodkreft hvor en spesiell type hvite blodceller, som kalles B-lymfocytter, vokser ukontrollert. Dette legemidlet gjør det mulig for immunsystemet å angripe og ødelegge disse unormale, hvite blodkreftcellene. BLINCYTO brukes når akutt lymfoblastisk leukemi har kommet tilbake eller ikke har respondert på tidligere behandling (som omtales som residiverende/refraktær akutt lymfoblastisk leukemi).

Det brukes også hos voksne pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi som fremdeles har et lite antall kreftceller etter tidligere behandling (som omtales som minimal restsykdom).

BLINCYTO brukes til å behandle barn (≥ 1 år), tenåringer og unge voksne med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) når tidligere behandlinger ikke har virket eller har sluttet å virke.

2. Hva du må vite før du bruker BLINCYTO

Bruk ikke BLINCYTO

- dersom du er allergisk overfor blinatumomab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker BLINCYTO dersom noe av dette gjelder for deg. BLINCYTO er muligens ikke egnet for deg:

- dersom du noen gang har hatt nevrologiske problemer, for eksempel skjelving (eller tremor), unormale sansinger, kramper, hukommelsestap, forvirring, desorientering, tap av balanse eller taleproblemer. Dersom du fortsatt har aktive nevrologiske problemer eller tilstander, må du fortelle det til legen din. Dersom leukemien din har spredd seg til hjernen og/eller ryggmargen, må legen din muligens behandle dette først, før du kan starte behandlingen med BLINCYTO. Legen din vil vurdere nervesystemet ditt og utføre tester før det blir avgjort om du skal få BLINCYTO. Legen din må kanskje følge deg ekstra nøye under behandlingen med BLINCYTO.
- dersom du har en aktiv infeksjon.
- dersom du noen gang har hatt en infusjonsreaksjon etter at du tidligere har brukt BLINCYTO. Symptomene kan omfatte hvesende pust, rødme, hevelser i ansiktet, pustevansker, lavt eller høyt blodtrykk.
- dersom du tror at du trenger vaksinasjoner i nærmeste framtid, inkludert vaksiner som trengs ved reise til andre land. Noen vaksiner må ikke gis innen to uker før, samtidig som eller i månedene etter at du har fått behandling med BLINCYTO. Legen din vil sjekke om du skal ha vaksinasjoner.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende reaksjoner mens du får BLINCYTO, da disse kan gjøre det nødvendig med behandling eller dosejustering:

- dersom du opplever kramper, talevansker eller utydelig tale, forvirring og desorientering eller tap av balanse.
- dersom du får frysetokter eller skjelvinger eller føler deg varm, skal du måle temperaturen din da du kan ha feber – dette kan være tegn på en infeksjon.
- dersom du utvikler en reaksjon når som helst i løpet av infusjonen, inkludert svimmelhet, følelse av å besvime, kvalme, hevelse i ansiktet, pustevansker, hvesende pust eller utslett.
- dersom du har kraftige og vedvarende magesmerter, med eller uten kvalme og oppkast, da dette kan være symptomer på en alvorlig og potensielt dødelig tilstand kalt pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

Legen din eller sykepleier vil overvåke deg for å se etter tegn og symptomer på disse reaksjonene.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid mens du får BLINCYTO. Legen din vil diskutere forholdsregler angående vaksinasjon av barnet ditt med deg.

Før hver infusjonssyklus med BLINCYTO vil du bli gitt legemidler som bidrar til å redusere en potensielt livstruende komplikasjon, kjent som tumorlysesyndrom, som kan forårsakes av kjemiske forstyrrelser i blodet på grunn av nedbryting av døende kreftceller. Du vil kanskje også få legemidler for å redusere feber.

I løpet av behandlingen, spesielt de første dagene etter at behandlingen har startet, kan du få et alvorlig lavt antall hvite blodceller (nøytropeni), alvorlig lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøytropeni), forhøyede leverenzymmer eller forhøyet urinsyre. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å overvåke blodverdiene dine under behandlingen med BLINCYTO.

Barn og ungdom

BLINCYTO skal ikke brukes til barn under 1 år.

Andre legemidler og BLINCYTO

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjon

Fruktbare kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 48 timer etter siste behandling. Rådfør deg med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetoder.

Graviditet

Effektene av BLINCYTO ved bruk under graviditet er ikke kjent, men basert på virkningsmekanismene kan BLINCYTO være skadelig for ditt ufødte barn. Du skal ikke bruke BLINCYTO under graviditet, med mindre legen din mener det er det beste legemidlet for deg.

Dersom du blir gravid under behandlingen med BLINCYTO, må du informere lege eller sykepleier om dette. Legen din vil diskutere forholdsregler angående vaksinasjon av barnet ditt med deg.

Amming

Du må ikke amme under og i minst 48 timer etter siste behandling. Det er ukjent om BLINCYTO blir skilt ut i morsmelk, men en risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil, bruke tunge maskiner eller delta i risikofylte aktiviteter mens du får BLINCYTO. BLINCYTO kan forårsake nevrologiske problemer som svimmelhet, kramper, forvirring og koordinasjon- og balanseforstyrrelser.

BLINCYTO inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 24-timers infusjon, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker BLINCYTO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan BLINCYTO administreres

BLINCYTO vil bli gitt til deg i en blodåre (intravenøst) kontinuerlig i 4 uker ved bruk av en infusjonspumpe (dette er 1 behandlingssyklus). Du vil så ha en 2 ukers pause hvor du ikke vil få infusjon. Infusjonskateteret vil være festet til deg hele tiden under hver behandlingssyklus.

BLINCYTO gis vanligvis i 2 behandlingssykluser hvis du har residiverende/refraktær akutt lymfoblastisk leukemi, eller i 1 behandlingssyklus hvis du har akutt lymfoblastisk leukemi med minimal restsykdom. Dersom du responderer på denne behandlingen, kan legen din avgjøre at du skal få opptil 3 ekstra behandlingssykluser. Hvor mange behandlingssykluser og hvilken dose du vil få, avhenger av hvordan du tåler og responderer på BLINCYTO. Legen din vil diskutere med deg hvor lenge behandlingen vil vare. Behandlingen din kan også måtte avbrytes, avhengig av hvor godt du tåler BLINCYTO.

Hvis du har residiverende/refraktær akutt lymfoblastisk leukemi, anbefales det at du de første 9 dagene av behandlingen og de to første dagene av den andre syklusen er på sykehus eller klinikk, under overvåkning av lege eller sykepleier som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Hvis du har akutt lymfoblastisk leukemi med minimal restsykdom, anbefales det at du de første 3 dagene av behandlingen og de to første dagene av de påfølgende syklusene er på sykehus eller klinikk, under overvåkning av lege eller sykepleier som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Dersom du har eller har hatt nevrologiske problemer, anbefales det at du de første 14 dagene av behandlingen er på sykehus eller klinikk. Legen din vil diskutere med deg hvorvidt du kan fortsette behandlingen hjemme, etter sykehusoppholdet. Det kan være behov for å skifte pose i løpet av behandlingen, en sykepleier vil i så tilfelle gjøre dette.

Legen din vil bestemme når infusjonsposen med BLINCYTO skal skiftes, og dette kan variere fra hver dag til hver 4. dag. Infusjonshastigheten kan være raskere eller saktere, avhengig av hvor ofte posen skiftes.

Din første syklus

Dersom du har residiverende/refraktær akutt lymfoblastisk leukemi og kroppsvekten din er 45 kg eller mer, er den anbefalte startdosen i din første syklus 9 mikrogram per dag i 1 uke. Legen din kan så avgjøre om den neste dosen skal økes til 28 mikrogram per dag i behandlingsuke 2, 3 og 4.

Dersom du veier under 45 kg, er den anbefalte startdosen i den første syklusen basert på kroppsvekten og høyden din. Legen din kan så avgjøre å øke dosen for behandlingsuke 2, 3 og 4.

Hvis du har akutt lymfoblastisk leukemi med minimal restsykdom, er BLINCYTO-dosen på 28 mikrogram per dag gjennom hele første syklus.

Dine påfølgende sykluser

Dersom legen din bestemmer at du skal få flere sykluser med BLINCYTO, og dersom du veier 45 kg eller mer, vil pumpen stilles inn til å gi infusjon på en dose på 28 mikrogram per dag.

Dersom legen din bestemmer at du skal få flere sykluser med BLINCYTO, og dersom du veier under 45 kg, vil pumpen stilles inn til å gi infusjon på en dose som er basert på vekten og høyden din.

Legemidler som gis før hver syklus med BLINCYTO

Før behandlingen med BLINCYTO vil du få andre legemidler (premedisinering) som skal bidra til å redusere infusjonsreaksjoner og andre eventuelle bivirkninger. Disse kan omfatte kortikosteroider (f.eks. deksametason).

Infusjonskateter

Dersom du har et kateter til infusjon, er det svært viktig at du holder området rundt kateteret rent for å unngå infeksjon. Legen din eller sykepleier vil vise deg hvordan du rengjør området rundt kateteret.

Infusjonspumpe og intravenøse slanger

Du må ikke endre innstillingene på pumpen, selv om du får problemer eller pumpen gir fra seg alarmlyder. Enhver endring av pumpens innstillinger kan resultere i at dosen blir for høy eller for lav.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom:

- det er problem med pumpen eller pumpen gir fra seg alarmlyder.
- infusjonsposen blir tom før planlagt bytte av posen.
- infusjonspumpen stopper uventet. Du må ikke prøve å starte pumpen igjen.

Legen din eller sykepleier vil gi deg råd om hvordan du legger opp daglige aktiviteter når du bruker infusjonspumpen. Kontakt legen din eller sykepleier dersom du har spørsmål.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- frysetokter, kuldegysninger, feber, rask hjerterytme, nedsatt blodtrykk, muskelverk, tretthet, hoste, pustevansker, forvirring, rødhet, hevelse eller puss ved eller i nærheten av infusjonsslangen – dette kan være tegn på en infeksjon.
- nevrologiske hendelser: skjelving (eller tremor), forvirring, forstyrrelser i hjernefunksjonene (encefalopati), problemer med å kommunisere (afasi), anfall (kramper).
- feber, hevelse, frysetokter, nedsatt eller økt blodtrykk og væske i lungene, som kan bli alvorlig – dette kan være tegn på et såkalt cytokinfrigjøringsyndrom.
- dersom du har kraftige og vedvarende magesmerter, med eller uten kvalme og oppkast, da dette kan være symptomer på en alvorlig og potensielt dødelig tilstand kalt pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).

Behandling med BLINCYTO kan forårsake redusert nivå av enkelte hvite blodceller, med eller uten feber (febril nøytropeni eller nøytropeni) eller kan føre til økte nivåer av kalium, urinsyre og fosfat i blodet, og redusert nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom). Legen din vil ta regelmessige blodprøver i løpet av behandlingen med BLINCYTO.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner i blodet som bakterie-, sopp-, virusinfeksjoner eller andre typer infeksjoner
- redusert nivå av enkelte hvite blodceller, med eller uten feber ((febril) nøytropeni, leukopeni), redusert nivå av røde blodceller, redusert nivå av blodplater
- feber, hevelser, frysetokter, nedsatt eller økt blodtrykk og væske i lungene, som kan bli alvorlig (cytokinfrigjøringsyndrom)
- får ikke sove
- hodepine, skjelving (eller tremor)
- rask hjerterytme (takykardi)
- lavt blodtrykk
- hoste
- kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, magesmerter
- utslett
- ryggsmertor, smerter i armer/ben
- feber (pyreksi), hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller hals, noe som kan føre til vansker med å svelge eller puste (ødem), frysetokter
- lavt nivå av antistoffer kalt “immunglobuliner”, som hjelper immunsystemet med å bekjempe infeksjoner (redusert immunglobulin)
- økt nivå av leverenzymmer (ALAT, ASAT, GGT)
- infusjonsreaksjoner kan omfatte hvesende pust, rødme, hevelse i ansiktet, pustevansker, lavt blodtrykk, høyt blodtrykk.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlig infeksjon som kan resultere i organsvikt, sjokk eller som kan være dødelig (sepsis)
- lungebetennelse (pneumoni)

- økt nivå av hvite blodceller (leukocytose), reduserte nivåer av enkelte hvite blodceller (lymfopeni)
- allergisk reaksjon
- komplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og som fører til økte nivåer av kalium, urinsyre og fosfat i blodet, redusert nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- forvirring, desorientering
- forstyrrelser i hjernefunksjonene (encefalopati) som problemer med å kommunisere (afasi), prikking i huden (parestesi), kramper, problemer med å tenke eller bearbeide tanker, problemer med hukommelsen, problemer med å kontrollere bevegelser (ataksi)
- søvnighet (somnolens), nummenhet, svimmelhet
- nerveproblemer som rammer hode og nakke, som synsforstyrrelser, hengende øyelokk og/eller slappe muskler på den ene siden av ansiktet, hørselsproblemer eller vanskeligheter med å svelge (hjernenervelidelser)
- hvesende pust eller pustevansker (dyspné), kortpustethet (pustesvikt)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- rødming
- slimhoste
- økt bilirubinnivå i blodet
- skjelettsmerter
- brystmerter eller andre smerter
- økt nivå av enkelte enzymer, inkludert blodenzymmer
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- overdreven aktivering av hvite blodceller i forbindelse med betennelse (hemofagocytisk histiocytose)
- hovne lymfekjertler (lymfadenopati)
- feber, hovenhet, frysetokter, lavt eller høyt blodtrykk og væske i lungene, som kan være alvorlig og kan være dødelig (cytokinstorm)
- en tilstand som forårsaker at det lekker væske fra de små blodårene og ut i kroppen (kapillærlekkasjesyndrom)
- talevansker

I tillegg, bivirkningene som oppsto hyppigere hos ungdommer og barn inkluderte:

- redusert nivå av røde blodceller (anemi), redusert nivå av blodplater (trombocytopeni), redusert nivå av enkelte hvite blodceller (leukopeni)
- feber (pyreksi)
- reaksjoner forbundet med infusjon kan omfatte hevelse i ansiktet, lavt blodtrykk, høyt blodtrykk (infusjonsrelatert reaksjon)
- vektøkning
- høyt blodtrykk (hypertensjon)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BLINCYTO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass:

- Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning (BLINCYTO-oppløsning):

- Når den er avkjølt, må rekonstituert oppløsning brukes innen 24 timer. Alternativt kan hetteglassene oppbevares i romtemperatur (opptil 27 °C) i opptil 4 timer.

Fortynnet oppløsning (klargjort infusjonspose):

Dersom infusjonsposen byttes hjemme:

- Infusjonsposer som inneholder BLINCYTO infusjonsløsning blir levert i spesialemballasje som inneholder kjøleposer.
 - Ikke åpne pakken.
 - Oppbevar pakken i romtemperatur (opptil 27 °C).
 - Pakken skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
- Pakken åpnes av sykepleieren, og infusjonsposene skal oppbevares i kjøleskap inntil infusjon.
- Ved oppbevaring i kjøleskap må infusjonsposer brukes innen 10 dager etter klargjøring.
- Når oppløsningen har nådd romtemperatur (opptil 27 °C), må den infunderes innen 96 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BLINCYTO

- Virkestoff er blinatumomab. Hvert hetteglass med pulver inneholder 38,5 mikrogram med blinatumomab. Rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker gir en endelig blinatumomab-konsentrasjon på 12,5 mikrogram/ml.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er sitronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80 og natriumhydroksid.
- Oppløsningen (stabilisator) inneholder sitronsyremonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan BLINCYTO ser ut og innholdet i pakningen

BLINCYTO er et pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning med BLINCYTO inneholder:

- 1 hetteglass med et hvitt til offwhite pulver.
- 1 hetteglass med en fargeløs til svakt gul, klar oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BLINCYTO infusjonsløsning administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt med en konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på opptil 96 timer.

Residiverende eller refraktær B-prekursor ALL

Anbefalt daglig dose er basert på pasientens vekt. Pasienter som veier 45 kg eller mer mottar en fastdose, og for pasienter som veier under 45 kg beregnes dosen ut fra pasientens kroppsoverflateareal.

Pasientens vekt	Syklus 1			Påfølgende sykluser	
	Dag 1–7	Dag 8–28	Dag 29–42	Dag 1–28	Dag 29–42
45 kg eller mer (<i>fastdose</i>)	9 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	Behand- lingsfritt intervall på 14 dager	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	Behand- lingsfritt intervall på 14 dager
Under 45 kg (<i>Dose basert på kroppsoverflate- areal</i>)	5 mikrog/m ² / dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke overskrid 9 mikrog/dag</i>)	15 mikrog/m ² / dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke overskrid 28 mikrog/dag</i>)		15 mikrog/m ² / dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke overskrid 28 mikrog/dag</i>)	

MRD-positiv B-prekursor ALL

Den anbefalte dosen med BLINCYTO gjennom hver behandlingssyklus på 4 uker er 28 mikrog/dag.

Startvolumet (270 ml) er mer enn volumet som administreres til pasienten (240 ml) for å ta hensyn til priming av den intravenøse slangen og for å sikre at pasienten får hele dosen av BLINCYTO.

Infunder BLINCYTO-løsningen i henhold til anvisningene på apoteketiketten på den klargjorte posen ved én av de følgende konstante infusjonshastighetene:

- Infusjonshastighet på 10 ml/t i løpet av 24 timer
- Infusjonshastighet på 5 ml/t i løpet av 48 timer
- Infusjonshastighet på 3,3 ml/t i løpet av 72 timer
- Infusjonshastighet på 2,5 ml/t i løpet av 96 timer

Valg av infusjonsvarighet bestemmes av behandlende lege basert på hvor ofte infusjonsposene må byttes. Den totale terapeutiske dosen med BLINCYTO som gis endres ikke.

Aseptisk klargjøring

Aseptisk håndtering er helt nødvendig ved klargjøring av infusjonen. Klargjøring av BLINCYTO:

- skal utføres under aseptiske forhold av personer med opplæring som er i samsvar med retningslinjer for god praksis, spesielt med tanke på aseptisk klargjøring av parenterale produkter.
- skal skje under en avtrekkshette for laminær luftstrøm eller i et biologisk sikkerhetskabinett ved bruk av standard forhåndsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.

Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring og administrering som er gitt i dette avsnittet følges nøye for å minimere medisineringsfeil (inkludert underdosering og overdosering).

Spesielle instruksjoner for å sikre nøyaktig klargjøring

- En oppløsning (stabilisator) som er vedlagt i BLINCYTO-pakningen brukes til å smøre den ferdigfylte infusjonsposen før rekonstituert BLINCYTO tilsettes. **Bruk ikke denne oppløsningen (stabilisator) til rekonstituering av BLINCYTO pulver til konsentrat.**
- Den totale mengden av rekonstituert og fortynnet BLINCYTO vil være mer enn den mengden som skal administreres til pasienten (240 ml). Dette er for å ta høyde for svinn i infusjonsslangene og for å sikre at pasienten mottar full dose med BLINCYTO.
- Når en infusjonspose klargjøres, fjernes all luft fra infusjonsposen. Dette er spesielt viktig når en flyttbar infusjonspumpe brukes.
- Bruk de spesifikke mengdene som er beskrevet i instruksjonene for rekonstituering og fortynning nedenfor for å minimere feilberegning.

Andre instruksjoner

- BLINCYTO er forlikelig med infusjonsposer/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksylftalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Pumpespesifikasjoner: Infusjonspumpen som brukes til administrering av BLINCYTO infusjonsvæske, oppløsning, skal være programmerbar, låsbar og skal ha en alarm. Pumper av elastomer skal ikke brukes.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Spesifikke instruksjoner er gitt for rekonstituering og fortynning av hver enkelt dose og infusjonstid. Kontroller den foreskrevne dosen og infusjonstiden for BLINCYTO, og finn avsnittet med egnet fremgangsmåte for klargjøring av dose oppført under. Tabell 1 inneholder anvisninger for pasienter

som veier 45 kg eller mer, mens tabell 2 og tabell 3 har anvisninger for pasienter som veier under 45 kg. Følg trinnene for rekonstituering av BLINCYTO og klargjøring av infusjonsposen som er angitt under tabell 3.

Tabell 1. For pasienter som veier 45 kg eller mer: volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (stabilisator) og rekonstituert BLINCYTO for tilsetning til infusjonspose

Ferdigfylt pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning		250 ml (vanlig overskuddsmengde 265 til 275 ml)	
Oppløsning (stabilisator)		5,5 ml	
Dose	Infusjonsvarighet (timer)	Infusjons-hastighet (ml/time)	Rekonstituert BLINCYTO (antall pakninger)
9 mikrog/dag	24	10	0,83 ml (1)
	48	5	1,7 ml (1)
	72	3,3	2,5 ml (1)
	96	2,5	3,3 ml (2)
28 mikrog/dag	24	10	2,6 ml (1)
	48	5	5,2 ml (2)
	72	3,3	8 ml (3)
	96	2,5	10,7 ml (4)

Tabell 2. For pasienter som veier under 45 kg: volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (stabilisator) og rekonstituert BLINCYTO for tilsetning til infusjonspose for dose på 5 mikrog/m²/dag

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (startvolum)				250 ml (vanlig overskuddsmengde 265 til 275 ml)
Oppløsning (stabilisator)				5,5 ml
Dose	Infusjons- varighet	Infusjons- hastighet	Kroppsoverflate- areal (m ²)	Rekonstituert BLINCYTO (antall pakninger)
5 mikrog/m ² / dag	24 timer	10 ml/time	1,50–1,59	0,70 ml (1)
			1,40–1,49	0,66 ml (1)
			1,30–1,39	0,61 ml (1)
			1,20–1,29	0,56 ml (1)
			1,10–1,19	0,52 ml (1)
			1,00–1,09	0,47 ml (1)
			0,90–0,99	0,43 ml (1)
			0,80–0,89	0,38 ml (1)
			0,70–0,79	0,33 ml (1)
			0,60–0,69	0,29 ml (1)
			0,50–0,59	0,24 ml (1)
			0,40–0,49	0,20 ml (1)
	48 timer	5 ml/time	1,50–1,59	1,4 ml (1)
			1,40–1,49	1,3 ml (1)
			1,30–1,39	1,2 ml (1)
			1,20–1,29	1,1 ml (1)
			1,10–1,19	1,0 ml (1)
			1,00–1,09	0,94 ml (1)
			0,90–0,99	0,85 ml (1)
			0,80–0,89	0,76 ml (1)
			0,70–0,79	0,67 ml (1)
			0,60–0,69	0,57 ml (1)
			0,50–0,59	0,48 ml (1)
			0,40–0,49	0,39 ml (1)
	72 timer	3,3 ml/time	1,50–1,59	2,1 ml (1)
			1,40–1,49	2,0 ml (1)
			1,30–1,39	1,8 ml (1)
			1,20–1,29	1,7 ml (1)
			1,10–1,19	1,6 ml (1)
			1,00–1,09	1,4 ml (1)
			0,90–0,99	1,3 ml (1)
			0,80–0,89	1,1 ml (1)
			0,70–0,79	1,0 ml (1)
			0,60–0,69	0,86 ml (1)
			0,50–0,59	0,72 ml (1)
			0,40–0,49	0,59 ml (1)
	96 timer	2,5 ml/time	1,50–1,59	2,8 ml (1)
			1,40–1,49	2,6 ml (1)
			1,30–1,39	2,4 ml (1)
			1,20–1,29	2,3 ml (1)
			1,10–1,19	2,1 ml (1)
			1,00–1,09	1,9 ml (1)
			0,90–0,99	1,7 ml (1)
			0,80–0,89	1,5 ml (1)
			0,70–0,79	1,3 ml (1)
			0,60–0,69	1,2 ml (1)
			0,50–0,59	0,97 ml (1)
			0,40–0,49	0,78 ml (1)

Tabell 3. For pasienter som veier under 45 kg: volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (stabilisator) og rekonstituert BLINCYTO for tilsetning til infusjonspose for dose på 15 mikrog/m²/dag

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (startvolum)				250 ml (vanlig overskuddsmengde 265 til 275 ml)
Oppløsning (stabilisator)				5,5 ml
Dose	Infusjons- varighet	Infusjons- hastighet	Kroppsoverflate- areal (m ²)	Rekonstituert BLINCYTO (antall pakninger)
15 mikrog/m²/ dag	24 timer	10 ml/time	1,50–1,59	2,1 ml (1)
			1,40–1,49	2,0 ml (1)
			1,30–1,39	1,8 ml (1)
			1,20–1,29	1,7 ml (1)
			1,10–1,19	1,6 ml (1)
			1,00–1,09	1,4 ml (1)
			0,90–0,99	1,3 ml (1)
			0,80–0,89	1,1 ml (1)
			0,70–0,79	1,00 ml (1)
			0,60–0,69	0,86 ml (1)
			0,50–0,59	0,72 ml (1)
			0,40–0,49	0,59 ml (1)
	48 timer	5 ml/time	1,50–1,59	4,2 ml (2)
			1,40–1,49	3,9 ml (2)
			1,30–1,39	3,7 ml (2)
			1,20–1,29	3,4 ml (2)
			1,10–1,19	3,1 ml (2)
			1,00–1,09	2,8 ml (1)
			0,90–0,99	2,6 ml (1)
			0,80–0,89	2,3 ml (1)
			0,70–0,79	2,0 ml (1)
			0,60–0,69	1,7 ml (1)
			0,50–0,59	1,4 ml (1)
			0,40–0,49	1,2 ml (1)
	72 timer	3,3 ml/time	1,50–1,59	6,3 ml (3)
			1,40–1,49	5,9 ml (3)
			1,30–1,39	5,5 ml (2)
			1,20–1,29	5,1 ml (2)
			1,10–1,19	4,7 ml (2)
			1,00–1,09	4,2 ml (2)
			0,90–0,99	3,8 ml (2)
			0,80–0,89	3,4 ml (2)
			0,70–0,79	3,0 ml (2)
			0,60–0,69	2,6 ml (1)
			0,50–0,59	2,2 ml (1)
			0,40–0,49	1,8 ml (1)
	96 timer	2,5 ml/time	1,50–1,59	8,4 ml (3)
			1,40–1,49	7,9 ml (3)
			1,30–1,39	7,3 ml (3)
			1,20–1,29	6,8 ml (3)
			1,10–1,19	6,2 ml (3)
			1,00–1,09	5,7 ml (3)
			0,90–0,99	5,1 ml (2)
			0,80–0,89	4,6 ml (2)
			0,70–0,79	4,0 ml (2)
			0,60–0,69	3,4 ml (2)
			0,50–0,59	2,9 ml (2)
			0,40–0,49	2,3 ml (1)

Dette utstyret er også nødvendig, men **ikke** inkludert i pakningen

- Sterile engangssprøyter
- Nåler med tykkelse 21–23 (anbefalt)
- Vann til injeksjonsvæsker
- Infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
 - For å minimere antall aseptiske overføringer, bruk en ferdigfylt infusjonspose på 250 ml. **Doseberegninger for BLINCYTO er basert på en vanlig overskuddsmengde på 265 til 275 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 - Bruk kun infusjonsposer/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksylftalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Intravenøse slanger av polyolefin, PVC non-DEHP eller EVA med et integrert, sterilt ikke-pyrogent filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad.
 - Påse at slangene er forlidelige med infusjonspumpen.

Rekonstituering og klargjøring av BLINCYTO infusjonsvæske, oppløsning med bruk av en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstrueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. Må ikke ristes.
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstrueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklær eller har utfellinger.**
5. Ved hjelp av en sprøyte overføres rekonstituert BLINCYTO aseptisk til infusjonsposen (se tabell 1 til tabell 3 for det spesifikke volum av rekonstituert BLINCYTO). Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med klargjort infusjonsvæske, oppløsning. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

For instruksjoner vedrørende administrering, se pkt.4.2.

Administrasjonsmåte

Viktig: Infusjonsslangen for BLINCYTO eller det intravenøse kateteret skal ikke skylles, spesielt ikke når infusjonsposen skiftes. Hvis det skylles når det skiftes poser, eller når en infusjon er fullført, kan det føre til overdosering og komplikasjoner som oppstår av det. Ved administrering via et venekateter med flere lumen skal BLINCYTO infunderes via en reservert lumen.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt med en konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på opptil 96 timer.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres gjennom intravenøs slange med et integrert, sterilt, ikke-pyrogent filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad.

Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnede hetteglass:

5 år (2 °C – 8 °C)

Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Dersom den ikke fortynnes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar.

Fortynnet oppløsning (klargjort infusjonspose)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for 10 dager ved 2 °C – 8 °C eller 96 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør klargjorte infusjonsposer brukes umiddelbart. Dersom de ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynningen har blitt gjort i kontrollerte og validerte aseptiske omgivelser.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for blinatumomab har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av de tilgjengelige opplysningene om CD19-negativ residiverende Ph-negativ B-prekursor akutt lymfatisk leukemi (ALL) under opprettholdelse av identiske fenotypiske og immunfenotypiske egenskaper og bytte av opphav fra B-prekursor ALL til akutt myeloid leukemi (AML) fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter, herunder i noen tilfeller et tett tidsforhold, en positiv dechallenge og i lys av en sannsynlig virkemekanisme mener PRAC at det er en årsakssammenheng mellom blinatumomab og CD19-negativitet for Ph-negativ akutt lymfatisk leukemi hos residiverende pasienter, og at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom blinatumomab og bytte av opphav fra ALL til akutt myeloid leukemi hos residiverende pasienter. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder blinatumomab, bør endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for blinatumomab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder blinatumomab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).