

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

BLINCYTO 38,5 míkrogrömm stofn fyrir innrennslisþykki, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af stofni inniheldur 38,5 míkrogrömm af blinatumomabi.

Við blöndun með vatni fyrir stungulyf fæst endanlegur styrkleiki af blinatumomabi 12,5 míkrogrömm/ml.

Blinatumomab er framleitt í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykki, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn.

BLINCYTO stofn (þykkisstofn): Hvítur eða beinhvítur stofn.

Lausn (stöðugleikaaukandi): Litlaus eða örlítið gulleit, tær lausn með pH gildi sem nemur 7,0.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

BLINCYTO er ætlað sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum með CD19-jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð. Sjúklingar með fíladelfíulitningsjákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði skulu hafa fengið meðferð með a.m.k. 2 týrósínkínasahemlum (TKI) án árangurs og eiga engan annan meðferðarkost.

BLINCYTO er ætlað sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum með fíladelfíulitningsneikvætt, CD19-jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði í fyrsta eða öðru algjöru sjúkdómshléi með lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni (minimal residual disease, MRD) sem eru meiri eða jafnt og 0,1%.

BLINCYTO er ætlað sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá börnum frá 1 árs aldri með fíladelfíulitningsneikvætt, CD19-jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð eða er endurkomið eftir að minnsta kosti tvær fyrri meðferðir eða er endurkomið eftir fyrri ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

BLINCYTO er ætlað sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá börnum frá 1 árs aldri með áhættusamt, fíladelfíulitningsneikvætt, CD19-jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn sem hluti af upprætungarmeðferð (sjá kafla 4.2).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir leiðsögn og umsjón lækna sem hafa reynslu af meðferð blóðsjúkdóma. Sjúklingar sem fá meðferð með BLINCYTO skulu fá fræðslubækling fyrir sjúklinga og umönnunaraðila og öryggiskort fyrir sjúkling.

Mælt er með sjúkrahúsinnlögn í upphafi a.m.k. fyrstu 9 dagana í fyrstu lotu og fyrstu 2 dagana í næstu lotu við meðferð á bráðu B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.

Mælt er með sjúkrahúsinnlögn í upphafi, a.m.k. fyrstu 3 dagana í fyrstu lotu og fyrstu 2 dagana í síðari lotum við meðferð á fíladelfíulitningsneikvæðu, MRD jákvæðu, bráðu B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði.

Fyrir börn með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn er mælt með sjúkrahúsinnlögn a.m.k. fyrstu 3 daga lotunnar.

Hjá sjúklingum með sögu um eða sem eru með klínískt marktækan kvilla í miðtaugakerfi (sjá kafla 4.4) er mælt með sjúkrahúsinnlögn í a.m.k. fyrstu 14 daga fyrstu lotu. Í annari lotu er mælt með sjúkrahúsinnlögn í a.m.k. 2 daga og klínískt mat skal byggja á þoli fyrir BLINCYTO í fyrstu lotu. Sýna skal aðgát þar sem dæmi eru um að fyrstu áhrif á taugar hafa komið seint fram.

Við upphaf næstu lota og þegar lotur er hafnar á ný (t.d. ef gert er meira en 4 klst. hlé á meðferð) er mælt með eftirliti heilbrigðisstarfsmanns eða sjúkrahúsinnlögn.

### Skammtar

*Brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð*

Sjúklingar með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð kunna að fá 2 meðferðarlotur. Stök meðferðarlota er 28 dagar (4 vikur) af samfelldu innrennsli. Á milli meðferðarlota er gert 14 daga (2 vikna) hlé á meðferð.

Sjúklingar sem hafa náð algjöru sjúkdómshléi (CR/CRh\*) eftir 2 meðferðarlotur kunna að fá allt að 3 lotur í viðbót af BLINCYTO sem upprætíngarmeðferð, byggt á mati á ávinningi/áhættu hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Ráðlagður dagskammtur fer eftir líkamsþyngd (sjá töflu 1). Sjúklingar sem vega 45 kg eða meira fá fastan skammt og hjá sjúklingum sem vega minna en 45 kg er skammturinn reiknaður út frá líkamsyfirborði sjúklingsins (BSA).

**Tafla 1. Ráðlagður skammtur af BLINCYTO fyrir sjúklinga með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð**

Líkamsþyngd	Lota 1			Næstu lotur	
	Dagar 1–7	Dagar 8–28	Dagar 29–42	Dagar 1–28	Dagar 29–42
45 kg eða meira ( <i>fastur skammtur</i> )	9 míkróg/ dag með samfelldu innrennsli	28 míkróg/ dag með samfelldu innrennsli	14 daga meðferðarhlé	28 míkróg/dag með samfelldu innrennsli	14 daga meðferðarhlé
Minna en 45 kg ( <i>skammtur byggður á líkamsyfirborði</i> )	5 míkróg/m <sup>2</sup> / dag með samfelldu innrennsli ( <i>má ekki fara yfir 9 míkróg/dag</i> )	15 míkróg/m <sup>2</sup> / dag með samfelldu innrennsli ( <i>má ekki fara yfir 28 míkróg/dag</i> )		15 míkróg/m <sup>2</sup> / dag með samfelldu innrennsli ( <i>má ekki fara yfir 28 míkróg/dag</i> )	

*Há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn*

Börn með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn mega fá 1 meðferðarlotu af BLINCYTO eftir innleiðslumeðferð og 2 umferðir af upprætingarmeðferð með krabbameinslyfjum. Stök meðferðarlota er 28 dagar (4 vikur) af samfelldu innrennsli. Í töflu 2 má sjá ráðlagðan dagskammt eftir líkamsþyngd fyrir börn.

**Tafla 2. Ráðlagður skammtur af BLINCYTO hjá börnum með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn eftir innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum**

Ein lota í upprætingarmeðferð	Líkamsþyngd 45 kg eða meiri ( <i>fastur skammtur</i> )	Líkamsþyngd undir 45 kg ( <i>skammtur byggður á líkamsyfirborði</i> )
Dagar 1-28	28 míkróg/dag	15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag ( <i>má ekki fara yfir 28 míkróg/dag</i> )

*Ráðleggingar varðandi lyfjaforgjöf og frekari lyfjagjöf*

Hjá fullorðnum sjúklingum skal gefa dexamethason 20 mg í bláæð 1 klst. áður en hver meðferðarlotu með BLINCYTO er hafin.

Hjá börnum skal gefa dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup> (má ekki fara yfir 20 mg) til inntöku eða í bláæð 6 til 12 klst. áður en gjöf BLINCYTO er hafin (lota 1, dagur 1). Þessu skal fylgt eftir með dexamethasoni 5 mg/m<sup>2</sup> til inntöku eða í bláæð innan 30 mínútna áður en gjöf BLINCYTO er hafin (lota 1, dagur 1).

Mælt er með notkun hitalækkandi lyfja (t.d. parasetamól) til þess að draga úr sótthita fyrstu 48 klst. hvernar meðferðarlotu.

Mælt er með fyrirbyggjandi krabbameinslyfjameðferð í mænuvökva fyrir meðferð með BLINCYTO og meðan á henni stendur til þess að koma í veg fyrir endurkomu bráðs eitilfrumuhvítblæðis í miðtaugakerfi.

*Forstigsmeðferð fyrir sjúklinga með mikið æxlisálag*

Hjá sjúklingum með ≥ 50% hvítblæðiskímfrumur í beinmerg eða fjölda hvítblæðiskímfrumna sem nemur > 15.000/míkrólítra í blóðrásinni, skal veita meðferð með dexamethasoni (ekki meira en 24 mg/dag).

### *MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eítílfrumuhvítblæði*

Þegar íhugað er að nota BLINCYTO til meðferðar við fíladelfúlitningsneikvæðu, MRD jákvæðu, bráðu B-frumu forvera eítílfrumuhvítblæði, skal staðfesta mælanlega MRD í gildaðri prófun með lágmarksnámi sem nemur  $10^{-4}$  (sjá kafla 5.1). Klínískar prófanir á MRD, óháð vali á tækni, skulu framkvæmdar af viðurkenndri rannsóknarstofu þar sem þekking á tækninni er til staðar og stuðst er við viðurkenndar tæknilegar leiðbeiningar.

Sjúklingar kunna að fá 1 lotu af innleiðslumeðferð og síðan allt að 3 lotur af upprættingarmeðferð með BLINCYTO til viðbótar. Ein BLINCYTO innleiðslu- eða upprættingarmeðferðarlota er 28 dagar (4 vikur) af samfelldu innrennsli í bláæð og síðan 14- daga (2 vikna) meðferðarhlé (samtals 42 dagar). Meirihluti sjúklinga sem svara blinatumomabi ná fram svörun eftir 1 lotu (sjá kafla 5.1). Því skal meðferðarlæknirinn meta hugsanlegan ávinning og áhættu í tengslum við áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna blóðfræðilegan og/eða klínískan bata eftir 1 meðferðarlotu.

Ráðlagður skammtur (fyrir sjúklinga sem eru a.m.k. 45 kg):

<b>Meðferðarlota/-lotur</b>	
<b>Innleiðslumeðferðarlota 1</b>	
<b>Dagar 1–28</b>	<b>Dagar 29–42</b>
28 míkróg/dag	14 daga meðferðarhlé
<b>Upprættingarmeðferðarlotur 2-4</b>	
<b>Dagar 1–28</b>	<b>Dagar 29–42</b>
28 míkróg/dag	14 daga meðferðarhlé

### *Ráðleggingar varðandi forlyfjagjöf og frekari lyfjagjöf*

Gefa skal prednisón 100 mg í bláæð eða jafngildi þess (t.d. dexametasón 16 mg) 1 klst. áður en hver meðferðarlota með BLINCYTO er hafin.

Mælt er með notkun hitalækkandi lyfja (t.d. parasetamóls) til þess að draga úr sóthhita fyrstu 48 klst. hverrar meðferðarlotu.

Mælt er með fyrirbyggjandi krabbameinslyfjameðferð í mænuvökva fyrir meðferð með BLINCYTO og meðan á henni stendur til þess að koma í veg fyrir endurkomu bráðs eítílfrumuhvítblæðis í miðtaugakerfi.

### *Aðlögun skammta*

Íhuga skal að hætta notkun BLINCYTO tímabundið eða varanlega, eftir því sem við á, ef um eftirfarandi alvarlegar (3. stigs) eða lífshættulegar (4. stigs) eiturverkanir er að ræða (sjá kafla 4.4): heilkenni boðfnalosunar, æxlislýsuheilkenni, eiturverkanir á taugar, hækkuð lifrarendím eða aðrar klínískt marktækar eiturverkanir hjá sjúklingum með brátt B-frumu forvera eítílfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð og sjúklingum með fíladelfúlitningsneikvætt, MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eítílfrumuhvítblæði.

Ef ekki er gert lengra hlé á meðferð í kjölfar aukaverkunar en sem nemur 7 dögum, skal halda sömu lotu áfram í alls 28 daga af innrennsli, að meðtöldum dögum fyrir og eftir að hlé var gert á viðkomandi lotu. Ef hlé vegna aukaverkunar er lengra en 7 dagar skal hefja nýja lotu. Ef eiturverkunin er lengur en 14 daga að hjaðna skal hætta notkun BLINCYTO varanlega, nema ef annað á við samkvæmt lýsingu í töflunni hér á eftir.

<b>Eiturverkun</b>	<b>Stig*</b>	<b>Viðbrögð hjá sjúklingum sem eru 45 kg eða þyngrri</b>	<b>Viðbrögð hjá sjúklingum sem eru léttari en 45 kg</b>
Heilkenni boðefnalosunar, æxlislýsuheil- kenni	Stig 3	Gerðið hlé á notkun BLINCYTO þar til ástandið lagast og hefjið svo notkun BLINCYTO á ný með 9 míkróg/dag. Aukið í 28 míkróg/dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný.	Gerðið hlé á notkun BLINCYTO þar til ástandið lagast og hefjið svo notkun BLINCYTO á ný með 5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag. Aukið í 15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný.
	Stig 4	Hættið notkun BLINCYTO varanlega.	Hættið notkun BLINCYTO varanlega.
Eiturverkanir á taugar	Krampi	Hættið notkun BLINCYTO varanlega ef krampi kemur fyrir oftár en einu sinni.	Hættið notkun BLINCYTO varanlega ef krampi kemur fyrir oftár en einu sinni.
	Stig 3	Gerðið hlé á notkun BLINCYTO þar til eiturverkanir eru ekki meiri en sem nemur stigi 1 (vægar) og í a.m.k. 3 daga og hefjið síðan BLINCYTO á ný með 9 míkróg/dag. Aukið í 28 míkróg/dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný. Ef meðferð er hafin á ný skal veita lyfjaforgjöf með 24 mg af dexamethasoni. Dragið síðan smám saman úr dexamethason skammtinum á 4 dögum. Ef eiturverkanir komu fram við 9 míkróg/dag eða ef eiturverkanir eru lengur en 7 daga að hjaðna, skal hætta notkun BLINCYTO varanlega.	Gerðið hlé á notkun BLINCYTO þar til eiturverkanir eru ekki meiri en sem nemur stigi 1 (vægar) og í a.m.k. 3 daga og hefjið síðan BLINCYTO á ný með 5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag. Aukið í 15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný. Ef eiturverkanir komu fram við 5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag eða ef eiturverkanir eru lengur en 7 daga að hjaðna, skal hætta notkun BLINCYTO varanlega.
	Stig 4	Hættið notkun BLINCYTO varanlega.	Hættið notkun BLINCYTO varanlega.
Hækkuð lifrensím	Stig 3	Ef það er talið klínískt viðeigandi skal gera hlé á notkun BLINCYTO þar til eiturverkanir eru ekki meiri en sem nemur stigi 1 (væg) og hefjið síðan BLINCYTO á ný með 9 míkróg/dag. Aukið í 28 míkróg/dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný.	Ef það er talið klínískt viðeigandi skal gera hlé á notkun BLINCYTO þar til eiturverkanir eru ekki meiri en sem nemur stigi 1 (vægar) og hefjið síðan BLINCYTO á ný með 5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag. Aukið í 15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný.
	Stig 4	Íhugið að hætta notkun BLINCYTO varanlega.	Íhugið að hætta notkun BLINCYTO varanlega.

Eiturverkun	Stig*	Viðbrögð hjá sjúklingum sem eru 45 kg eða þyngri	Viðbrögð hjá sjúklingum sem eru léttari en 45 kg
Aðrar klínískt marktækar (samkvæmt lækni sem sér um meðferðina) aukaverkanir	Stig 3	Gerið hlé á notkun BLINCYTO þar til eiturverkanir eru ekki meiri en sem nemur stigi 1 (vægar) og hefjið síðan BLINCYTO á ný með 9 míkróg/dag. Aukið í 28 míkróg/dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný.	Gerið hlé á notkun BLINCYTO þar til eiturverkanir eru ekki meiri en sem nemur stigi 1 (vægar) og hefjið síðan BLINCYTO á ný með 5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag. Aukið í 15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag eftir 7 daga ef eiturverkanir koma ekki fram á ný.
	Stig 4	Íhugið að hætta notkun BLINCYTO varanlega.	Íhugið að hætta notkun BLINCYTO varanlega.

\* Byggt á aukaverkanaviðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfu 4.0. Stig 3 er alvarlegt og stig 4 er lífshættulegt.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára), sjá kafla 5.1. Takmörkuð reynsla er af notkun BLINCYTO hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Byggt á lyfjahvarfagreiningum er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun BLINCYTO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Byggt á lyfjahvarfagreiningum er ekki búist við áhrifum á lifrarstarfsemi miðað við upphafsgildi við útsetningu fyrir blinatúmomabi og ekki er þörf á að aðlaga upphafsskammt (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun BLINCYTO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun BLINCYTO hjá börnum  $< 1$  árs. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn  $< 7$  mánaða. Fyrirliggjandi upplýsingar um börn eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1.

### Lyfjagjöf

BLINCYTO er til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

Gefa skal BLINCYTO sem samfelld innrennsli í bláæð með stöðugum flæðishraða, með innrennislisdælu í allt að 96 klst. Dælan skal vera forritanleg, læsanleg, ekki innihalda gúmmílíki og hafa viðvörunarhljóð.

Upphafsmagnið (270 ml) er meira en magnið sem gefið er sjúklingnum (240 ml), því að reikna þarf með því magni sem notað er til að fylla bláæðaslönguna og tryggja að sjúklingurinn fái fullan skammt af BLINCYTO.

Gefið tilbúna BLINCYTO endanlega innrennslislausn í samræmi við leiðbeiningar á merkimiða úr apótekinu sem er á blönduðum pokaum með einum af eftirfarandi stöðugum innrennslishraða:

- Innrennslishraði sem nemur 10 ml/klst. í 24 klst.
- Innrennslishraði sem nemur 5 ml/klst. í 48 klst.
- Innrennslishraði sem nemur 3,3 ml/klst. í 72 klst.
- Innrennslishraði sem nemur 2,5 ml/klst. í 96 klst.

Gefa skal tilbúna BLINCYTO endanlega innrennslislausn með bláæðarslöngu raðtengdri, sæfðri 0,2 míkrómetra síu án sótthitavalda og með lágt próteinbindistig.

Mikilvægt: Skolið ekki BLINCYTO innrennslislönguna, einkum þegar skipt er um innrennslispoka. Skolon þegar skipt er um poka eða eftir að innrennslisli er lokið getur valdið ofskömmtun og meðfylgjandi fylgikvillum. Við notkun á fjólrása bláæðalegg, skal gefa BLINCYTO innrennslid með sérstakri slöngu.

Læknirinn sem hefur umsjón með meðferð ætti að velja viðeigandi lengd innrennslis með hliðsjón af því hversu oft þarf að skipta um innrennslispoka og þyngdar sjúklings. Fyrirhugaður meðferðarskammtur af BLINCYTO er óbreyttur.

#### *Skipt um innrennslispoka*

Heilbrigðisstarfsmaður þarf að skipta um innrennslispokann a.m.k. á 96 klst. fresti til að gæta smitgátar.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Aukaverkanir á taugakerfi

Aukaverkanir á taugakerfi hafa komið fyrir, þ.m.t. banvænar aukaverkanir. Aukaverkanir á taugakerfi af stigi 3 (CTCAE útgáfa 4.0) eða hærra (alvarlegar eða lífshættulegar) eftir að lyfjagjöf með blinatumomabi var hafin voru m.a. heilakvilli, flog, taltruflanir, truflanir á meðvitund, ringlun og vistarfirring, og truflanir á samhæfingu og jafnvægi. Hjá sjúklingum sem fengu aukaverkanir á taugakerfi var miðgildi tíma þar til fyrstu einkenni komu fram innan við 2 vikur frá upphafi meðferðar og flest tilvikin gengu til baka eftir að hlé var gert á meðferð og leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með BLINCYTO.

Aldraðir sjúklingar geta verið útsettari fyrir alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi eins og vitsmunaröskun, heilakvilla og ringlun.

Sjúklingar með sögu um taugafræðilegar vísbendingar og einkenni (t.d. sundl, skert snertiskyn, vanviðbrögð, skjálfta, tilfinningatruflun, náladofa og minnisskerðingu) sýndu hærri tíðni aukaverkana á taugakerfi (t.d. skjálfta, sundl, ringlunarástand, heilakvilla og hreyfiglöp (ataxia)). Miðgildi tíma hjá þessum sjúklingum þar til fyrstu aukaverkanir á taugakerfi komu fram var innan fyrstu meðferðarlootu.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með sögu um klínískt marktækan kvilla í miðtaugakerfi (t.d. flogaveiki, flog, lömunarsnert, málstol, slag, alvarlegan heilaskaða, vitglöp, Parkinsons-veiki,



sjúkdóm í litla heila, vefrænt heilaheilkenni og geðrof) þar sem þeir voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Hugsanlega er meiri hætta á aukaverkunum á taugakerfi hjá þessum hópi. Vega skal mögulegan ávinning af meðferð vandlega á móti hættu á aukaverkunum á taugakerfi og sýna skal aukna aðgát þegar þessum sjúklingum er gefið BLINCYTO.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi blinatumomab hjá sjúklingum með staðfest virkt, brátt eitilfrumuhvítblæði í miðtaugakerfi eða heila- og mænuvökva. Hins vegar hafa sjúklingar fengið blinatumomab í klínískum rannsóknum eftir að kímfrumur voru fjarlægðar úr heila- og mænuvökva með meðferð sem beint er að miðtaugakerfinu (svo sem krabbameinslyfjameðferð í mænuvökva). Því má hefja meðferð með BLINCYTO þegar búið er að hreinsa heila- og mænuvökva.

Taugafræðileg skoðun er ráðlögð hjá sjúklingum áður en meðferð er hafin með BLINCYTO og að hafa klínískt eftirlit með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna um aukaverkanir á taugakerfi (t.d. skriftarpróf). Til að ráða bót á þessum vísbendingum og einkennum getur þurft að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.2). Ef um flog er að ræða er mælt með aukalegri fyrirbyggjandi meðferð með krampaleysandi lyfjum (t.d. levetiracetam).

### Sýkingar

Hjá sjúklingum sem fá blinatumomab hefur orðið vart við alvarlegar sýkingar, svo sem sýklasótt, lungnabólgu, blóðsýkingu, tækifærissýkingar og sýkingar kringum hollegg, stundum lífshættulegar eða banvænar. Hjá fullorðnum sjúklingum með færniskor samkvæmt Patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) við upphaf sem nam 2 varð vart við herra nýgengi alvarlegra sýkinga en hjá sjúklingum með ECOG færniskor sem nam < 2. Takmörkuð reynsla liggur fyrir með BLINCYTO hjá sjúklingum með virka sýkingu sem ekki hefur tekist að meðhöndla.

Hafa skal klínískt eftirlit með sjúklingum sem fá BLINCYTO m.t.t. vísbendinga og einkenna um sýkingu og meðhöndla á viðeigandi hátt. Til þess að meðhöndla sýkingar getur þurft að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.2).

### Heilkenni boðfnalosunar og innrennslistengdar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um heilkenni boðfnalosunar, sem getur reynst lífshættulegt eða banvænt (stig  $\geq 4$ ), hjá sjúklingum sem fengu BLINCYTO (sjá kafla 4.8).

Alvarlegar aukaverkanir sem geta verið vísbendingar og einkenni heilkennis boðfnalosunar voru m.a. sótthiti, þróttleysi, höfuðverkur, lágþrýstingur, hækkun heildarbilirúbíns og ógleði; þessar aukaverkanir leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti notkun BLINCYTO. Miðgildi tíma fram að því að heilkenni boðfnalosunar hófst var 2 dagar. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna slíkra aukaverkana.

Dreifð blóðstorknun (disseminated intravascular coagulation, DIC) og háræðalekaheilkenni (t.d. lágþrýstingur, albúmínskortur í blóði, bjúgur og blóðstyrkt (haemoconcentration)) hefur oft verið sett í samhengi við heilkenni boðfnalosunar (sjá kafla 4.8). Sjúklinga með háræðalekaheilkenni skal meðhöndla tafarlaust.

Sjaldan hefur verið tilkynnt um trafrumnager með rauðkornaáti/virkjunarheilkenni átfrumna (macrophage activation syndrome, MAS) þegar um heilkenni boðfnalosunar er að ræða.

Hugsanlega er ekki hægt að greina á klínískan hátt á milli innrennslistengdra aukaverkana og einkenna heilkennis boðfnalosunar (sjá kafla 4.8). Innrennslistengdar aukaverkanir birtust yfirleitt hratt og komu fram innan 48 klst. eftir að innrennsli var hafið. Hins vegar tilkynntu sumir sjúklingar um innrennslistengdar aukaverkanir sem hófust síðar eða í síðari lotum. Fylgjast skal náið með sjúklingum hvað varðar innrennslistengdar aukaverkanir, einkum þegar fyrsta og önnur meðferðarlotan er hafin, og meðhöndla á viðeigandi hátt. Mælt er með notkun hitalækkandi lyfja (t.d. parasetamól) til þess að draga úr sótthita fyrstu 48 klst. hverrar lotu. Til að draga úr hættu á heilkenni boðfnalosunar er

mikilvægt að hefja meðferð með BLINCYTO (meðferðarlota 1, dagar 1-7) með ráðlögðum upphafsskammti samkvæmt kafla 4.2.

Til þess að meðhöndla slík tilvik getur þurft að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.2).

### Æxlislýsuheilkenni

Vart hefur orðið við æxlislýsuheilkenni, sem getur reynst lífshættulegt eða banvænt (stig  $\geq 4$ ) hjá sjúklingum sem fá BLINCYTO.

Nota skal viðeigandi fyrirbyggjandi aðferðir svo sem mikla vökvagjöf og meðferð gegn þvagsýrudreyra (svo sem allopurínól eða rasburicase) til forvarnar og meðferðar við æxlislýsuheilkenni meðan á meðferð með BLINCYTO stendur, einkum hjá sjúklingum með aukna hvítfrumna fjölgun eða mikla æxlisbyrði. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna æxlislýsuheilkennis, þar með talið nýrnastarfsemi og vökvajafnvægi fyrstu 48 klst. eftir fyrsta innrennslið. Í klínískum rannsóknum sýndu sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi auknið nýgengi æxlislýsuheilkennis samanborið við sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi eða eðlilega nýrnastarfsemi. Til þess að meðhöndla slík tilvik getur þurft að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.2).

### Daufkyrningafæð og daufkyrningafæð ásamt hita

Vart hefur orðið við daufkyrningafæð og daufkyrningafæð ásamt hita, þ.m.t. lífshættuleg tilfelli, hjá sjúklingum sem fá BLINCYTO. Hafa skal reglulegt eftirlit með rannsóknarbreytum (þ.m.t., en ekki takmarkað við, hvítfrumna fjölda og heildarfjölda daufkyrninga) meðan á innrennsli stendur með BLINCYTO, einkum fyrstu 9 daga fyrstu lotunnar, og veita viðeigandi meðferð.

### Hækkun lifrarendím

Meðferð með BLINCYTO var sett í samhengi við skammvinna hækkun lifrarendíma. Flestra tilvika varð vart fyrstu vikuna eftir að meðferð var hafin og ekki þurfti að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT), gamma-glutamýl transferasa (GGT) og heildarbilrúbíni í blóði áður en meðferð hefst með BLINCYTO og meðan á henni stendur, einkum fyrstu 48 klst. í fyrstu 2 lotunum. Til þess að meðhöndla slík tilvik getur þurft að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.2).

### Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu, lífshættulega eða banvæna, hjá sjúklingum sem fengu BLINCYTO í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í sumum tilvikum getur háskammtmeðferð með sterum hafa verið meðverkandi þáttur í brisbólgu.

Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna einkenna brisbólgu. Mat á sjúklingi getur falið í sér læknisskoðun, rannsóknir á gildum amýlasa og lípasa í sermi og myndgreiningu á kviði svo sem ómskoðun og aðrar viðeigandi rannsóknir. Til þess að meðhöndla brisbólgu getur þurft að gera tímabundið hlé á eða hætta varanlega notkun BLINCYTO (sjá kafla 4.2).

### Innlyksuheilabólga, þ.m.t. ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Breytingar á segulómunarmynd af höfuðkúpu sem sýna innlyksuheilabólgu hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá BLINCYTO, einkum hjá sjúklingum sem áður hafa fengið geislameðferð á höfuðkúpu og krabbameinslyfjameðferð við hvítblæði (þ.m.t. altækir stórir skammtar af methotrexati eða cytarabini í mænuvökva). Klínískt vægi þessara breytinga á myndatökum er ekki þekkt.

Vegna möguleika á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna. Ef grunur leikur á að ekki sé allt með felldu skal íhuga að hafa samband við taugasérfræðing, gera segulómun á heila og rannsaka heila- og mænuvökva, sjá kafla 4.8.

#### CD19-neikvæð endurkoma

Greint var frá sjúklingum sem fengu BLINCYTO og voru með endurkomið CD19-neikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði. Gæta skal sérstaklega að mati á CD19 tjáningu við beinmergsprófanir.

#### Línubreyting frá bráðu eitilfrumuhvítblæði til bráðs kyrningahvítblæðis

Í örfáum tilfellum hefur verið greint frá línubreytingu frá bráðu eitilfrumuhvítblæði til bráðs kyrningahvítblæðis hjá sjúklingum með endurkomu sem fengu BLINCYTO, einnig hjá sjúklingum með engin frávik í ónæmissvipgerð og/eða frumumyndun við frumgreiningu. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með endurkomu m.t.t. bráðs kyrningahvítblæðis.

#### Ónæmisáðgerðir

Öryggi ónæmisáðgerða með bóluefnum sem innihalda lifandi veirur meðan á meðferð stendur með BLINCYTO eða eftir að henni lýkur, hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með bóluefnum sem innihalda lifandi veirur í a.m.k. 2 vikur áður en meðferð hefst með BLINCYTO, meðan á meðferð stendur og þar til B-eitilfrumur ná eðlilegum gildum á ný að síðustu meðferðarlotunni lokinni.

Þar sem möguleiki er á eyðingu B-fruma hjá nýburum eftir útsetningu fyrir blinatumomabi á meðgöngu skal fylgjast með nýburum með tilliti til B-frumueyðingar og fresta skal bólusetningum með lifandi veirum þar til B-frumufjöldi barnsins er orðinn eðlilegur (sjá kafla 4.6).

#### Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 48 klst. eftir meðferð með BLINCYTO (sjá kafla 4.6).

#### Mistök við lyfjagjöf

Vart hefur orðið við mistök við lyfjagjöf meðan á meðferð með BLINCYTO stendur. Það er afar mikilvægt að fylgja nákvæmlega leiðbeiningum fyrir undirbúning (þ.m.t. blöndun og þynningu) og lyfjagjöf til þess að minnka líkur á mistökum við lyfjagjöf eins og unnt er (þ.m.t. vanskömmun og ofskömmun) (sjá kafla 4.2).

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 24 klst. innrennslisgjöf, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum. Niðurstöður úr *in vitro* prófi á lifrarfrumum úr mönnum gefa til kynna að blinatumomab hafi ekki áhrif á CYP450 ensímvirgni.

Þegar meðferð er hafin með BLINCYTO veldur það skammvinnri losun frumuboða á fyrstu dögum meðferðar sem kann að bæla CYP450 ensím. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá lyf sem eru hvarfefni CYP450 og flutningspróteina og hafa þröngan lækningalegan stuðul, með tilliti til aukaverkana (t.d. warfarín) eða lyfjapéttni (t.d. cyklosporin), á þessu tímabili. Aðlaga skal skammt lyfs sem gefið er samtímis eftir þörfum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með blinatumomabi og í a.m.k. 48 klst. eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

### Meðganga

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með blinatumomabi. Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs sem gerð var á músum barst staðgöngusameind úr músum yfir fylgju og leiddi ekki til eiturverkana á móður, eiturverkana á fóstur eða vansköpunar (sjá kafla 5.3). Sú B- og T-frumueyðing sem búist var við kom fram hjá ungafullum músum en blóðmeinafræðileg áhrif voru ekki metin hjá fósturum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun blinatumomabs á meðgöngu.

Blinatumomab skal ekki nota á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Við útsetningu á meðgöngu má búast við eyðingu B-fruma hjá nýburum vegna lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins. Þar af leiðandi skal fylgjast með nýburum m.t.t. B-frumueyðingar og fresta skal bólusetningu með lifandi veirum þar til B-frumufjöldi barnsins hefur náð eðlilegu gildi (sjá kafla 4.4).

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort blinatumomab eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking. Sem varúðarráðstöfun skal því ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð með blinatumomabi stendur og í a.m.k. 48 klst. eftir að meðferð lýkur.

### Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif blinatumomabs á frjósemi. Engar aukaverkanir komu fram á æxlunarferum karl- og kvenkyns músa í 13 vikna rannsóknum á eiturverkunum með staðgöngusameind úr músum (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Blinatumomab hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ringlun og vistarfirring, truflanir á samhæfingu og jafnvægi, hætta á flogum og truflanir á meðvitund kunna að koma fram (sjá kafla 4.4). Vegna möguleika á aukaverkunum á taugakerfi ættu sjúklingar sem fá blinatumomab að forðast akstur, þátttöku í hættulegum verkum eða athöfnum á borð við akstur eða notkun þungra eða hugsanlega hættulegra véla meðan á lyfjagjöf með blinatumomabi stendur. Upplýsa þarf sjúklinga um að þeir kunni að fá aukaverkanir á taugakerfi.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi lyfsins

Þær aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (N = 1.045).

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem kunna að koma fram við meðferð með blinatumomabi eru m.a.: sýkingar (22,6%), aukaverkanir á taugakerfi (12,2%), daufkyrningafæð/daufkyrningafæð ásamt hita (9,1%), heilkenni boðfnalosunar (2,7%) og æxlislýsuheilkenni (0,8%).

Algengustu aukaverkanirnar voru: sótthiti (70,8%), sýkingar – óskilgreindir sjúkdómsvaldar (41,4%), innrennslistengd viðbrögð (33,4%), höfuðverkur (32,7%), ógleði (23,9%), blóðleysi (23,3%), blóðflagnafæð (21,6%), bjúgur (21,4%), daufkyrningafæð (20,8%), daufkyrningafæð ásamt hita (20,4%), niðurgangur (19,7%), uppköst (19,0%), útbrot (18,0%), hækkuð lifrarensím (17,2%), hósti (15,0%), kvillar af völdum bakteríusýkinga (14,1%), skjálfti (14,1%), heilkenni boðefnalosunar (13,8%), hvítfrumnafæð (13,8%), hægðatregða (13,5%), lækkuð immúnóglóbúlín (13,4%), kvillar af völdum veirusýkinga (13,3%), lágþrýstingur (13,0%), bakverkur (12,5%), kuldahrollur (11,7%), kviðverkur (10,6%), hraðtaktur (10,6%), svefnleysi (10,4%), verkur í útlimum (10,1%) og kvillar af völdum sveppasýkinga (9,6%).

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir koma fram hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkar voru ákvarðaðir samkvæmt grófreiknaðri tíðni nýgengis sem tilkynnt var fyrir hverja aukaverkun í klínísku rannsókninni á sjúklingum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (N = 1.045). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Bakteríusýkingar <sup>a, b</sup> Veirusýkingar <sup>a, b</sup> Sýkingar - óskilgreindir sjúkdómsvaldar <sup>a, b</sup>	Sýklasótt Lungnabólga Sveppasýkingar <sup>a, b</sup>	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð ásamt hita Blóðleysi <sup>1</sup> Daufkyrningafæð <sup>2</sup> Blóðflagnafæð <sup>3</sup> Hvítfrumnafæð <sup>4</sup>	Hvítfrumnafjölgun <sup>5</sup> Eitilfrumnafæð <sup>6</sup>	Eitlakvilli Traffrumnager með rauðkornaáti
Ónæmiskerfi	Heilkenni boðefnalosunar <sup>a</sup>	Ofnæmi	Óeðlilega mikil losun frumuboða (cytokine storm)
Efnaskipti og næring		Æxlislýsuheilkenni	
Geðræn vandamál <sup>a</sup>	Svefnleysi	Ringlunarástand Vistarfiring	
Taugakerfi <sup>a</sup>	Höfuðverkur Skjálfti	Heilakvilli Málstol Náladofi Flog Vitsmunaröskun Minnisskerðing Sundl Svefnhöfgi Skert snertiskyn Heilataugaröskun <sup>b</sup> Hreyfiglöp	Taltruflanir
Hjarta	Hraðtaktur <sup>7</sup>		
Æðar	Lágþrýstingur <sup>8</sup> Háþrýstingur <sup>9</sup>	Roði	Háræðalekaheilkenni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mæði Hósti með uppgangi Öndunarbílun Öngljóð	Mæði við áreynslu Bráð öndunarbílun

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )
Meltingarfæri	Ógleði Niðurgangur Uppköst Hægðatregða Kviðverkur		Brisbólga <sup>a</sup>
Lifur og gall		Blóðbilirúbínhækkun <sup>a,10</sup>	
Húð og undirhúð	Útbrot <sup>11</sup>		
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir Verkir í útlimum	Beinverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóthiti <sup>12</sup> Kuldahrollur Bjúgur <sup>13</sup>	Brjóstverkir <sup>14</sup> Verkur	
Rannsóknaniðurstöður	Hækkuð lifrarendím <sup>a,15</sup> Lækkun immúnóglóbúlína <sup>16</sup>	Þyngdaraukning Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengdar aukaverkanir <sup>17</sup>		

<sup>a</sup> Frekari upplýsingar er að finna í „Lýsing á völdum aukaverkunarum“.

<sup>b</sup> MedDRA efsta flokkunarheiti (MedDRA útgáfa 23.0).

Hugtök aukaverkana sem lýsa sömu læknisfræðilegu hugtökum eða ástandi voru flokkuð saman og greint frá þeim sem stökum aukaverkunum í töflunni hér fyrir ofan. Hugtökin sem flokkast undir viðkomandi aukaverkun koma fram hér á eftir:

<sup>1</sup> Blóðleysi felur í sér blóðleysi og lækkun blóðrauða.

<sup>2</sup> Daufkyrningafæð felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga.

<sup>3</sup> Blóðflagnafæð felur í sér fækkun blóðflagna og blóðflagnafæð.

<sup>4</sup> Hvítfrumnafæð felur í sér hvítfrumnafæð og fækkun hvítra blóðkorna.

<sup>5</sup> Hvítfrumnafjölgun felur í sér hvítfrumnafjölgun og aukningu hvítra blóðkorna.

<sup>6</sup> Eitilfrumnafæð felur í sér fækkun eitilfrumna og eitilfrumnafæð.

<sup>7</sup> Hraðtaktur felur í sér skútahraðtakt, ofanslegilshraðtakt, hraðtakt, gáttahraðtak og sleglahraðslátt.

<sup>8</sup> Lágþrýstingur felur í sér blóðþrýstinglækkun og lágþrýsting.

<sup>9</sup> Háþrýstingur felur í sér blóðþrýstingshækkun og háþrýsting.

<sup>10</sup> Blóðbilirúbínhækkun felur í sér hækkun bilirúbíns í blóði og blóðbilirúbínhækkun.

<sup>11</sup> Útbrot fela í sér hörundsroða, útbrot, roðaútbrot, roðapöt, dílaútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, útbrot við æðalegg, hárslíðursútbrot, kynfæraútbrot, örðuútbrot og blóðruútbrot.

<sup>12</sup> Sóthiti felur í sér hækkun líkamshita og sóthita.

<sup>13</sup> Bjúgur felur í sér beinmergsbjúg, augntóftarbjúg, augnloksbjúg, augnbjúg, varabjúg, andlitsbjúg, staðbundinn bjúg, roðapöt, bjúg, bjúg í útlimum, bjúg á innrennslistað, bjúg í nýra, pungbjúg, bjúg í kynfærum, lungnabjúg, bjúg í barkakýli, ofnæmisbjúg, bjúg umhverfis munn og sogæðabjúg.

<sup>14</sup> Brjóstverkir fela í sér óþægindi fyrir brjósti, brjóstverki, stoðkerfisbrjóstverki og brjóstverki ótengda hjarta.

<sup>15</sup> Hækkuð lifrarendím fela í sér hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun gamma-glútamýl transferasa, hækkun lifrarendíma, hækkun gilda á lifrarstarfsemisprófi og hækkun transamínasa.

<sup>16</sup> Lækkun immúnóglóbúlína felur í sér lækkað immúnóglóbúlín G, lækkað immúnóglóbúlín A í blóði, lækkað immúnóglóbúlín M í blóði, lækkað glóbúlín, lækkað gammaglobúlín í blóði og lækkun immúnóglóbúlína.

<sup>17</sup> Innrennslistengd viðbrögð er hugtak sem nær yfir innrennslistengd viðbrögð og aukaverkanir sem koma fram á fyrstu 48 klst. eftir innrennsli og standa yfir í  $\leq 2$  daga: sóthiti, heilkenni boðefnaloðunar, lágþrýstingur, vöðvaverkur, bráður nýrnaskaði, háþrýstingur, útbrot, hraðöndun, bólga í andliti, bjúgur í andliti og roðaútbrot.

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

#### *Aukaverkanir á taugakerfi*

Í slembiröðu III. stigs klínísku rannsókninni (N = 267) og í einarma II. stigs rannsókninni (N = 189) hjá sjúklingum á meðferð með BLINCYTO með fíladelfúlítningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, fengu 66,0% sjúklinga eina eða fleiri

aukaverkanir á taugakerfi (þ.m.t. geðraskanir), einkum í miðtaugakerfi. Vart varð við alvarlegar aukaverkanir á taugakerfi og af stigi  $\geq 3$  hjá 11,6% og 12,1% sjúklinga í þeirri röð, en algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru heilakvilli, skjálfti, málstol og ringlunarástand. Flestar aukaverkanir á taugakerfi (80,5%) voru klínískt afturkræfar og gengu til baka eftir að hlé var gert á notkun BLINCYTO. Miðgildi tíma fram að fyrstu aukaverkun var innan fyrstu 2 vikna meðferðar. Tilkynt hefur verið um eitt tilvik banvæns heilakvilla í fyrri II. stigs einarma klínískri rannsókn.

Greint var frá aukaverkunum á taugakerfi hjá 62,2% fullorðinna sjúklinga með fíladelífúlitningsjákvætt, B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (N = 45). Greint var frá alvarlegum og stig  $\geq 3$  aukaverkunum á taugakerfi hvort um sig hjá 13,3% fullorðinna sjúklinga með fíladelífúlitningsjákvætt, B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.

Tilkynt var um aukaverkanir á taugakerfi hjá 71,5% fullorðinna sjúklinga með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (N = 137), 22,6% sjúklinga fengu alvarlegar aukaverkanir. Tilkynt var um aukaverkanir á  $\geq 3$  og  $\geq 4$  stigi, í þeirri röð, hjá 16,1% og 2,2% fullorðinna sjúklinga með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði.

Fyrir klíníska stjórn á aukaverkunum á taugakerfi, sjá kafla 4.4.

### *Sýkingar*

Tilkynt hefur verið um lífshættulegar eða banvænar (stig  $\geq 4$ ), veiru- bakteríu- og sveppasýkingar hjá sjúklingum sem fengu BLINCYTO. Auk þess hefur orðið vart við endurvirkjun veirusýkingar (t.d. Polyoma (BK)) í II. stigs klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með fíladelífúlitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð. Nýgengi alvarlegra sýkinga var hærra hjá sjúklingum með fíladelífúlitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð með ECOG færnis skor 2 í upphafi en hjá sjúklingum með ECOG færnis skor  $< 2$ . Fyrir klíníska stjórn á sýkingum, sjá kafla 4.4.

### *Heilkenni boðefnalosunar*

Í slembiröðu III. stigs klínísku rannsókninni (N = 267) og í einarma II. stigs klínísku rannsókninni (N = 189) hjá sjúklingum á meðferð með BLINCYTO með fíladelífúlitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, fengu 14,7% sjúklinga viðbrögð tengd heilkenni boðefnalosunar. Tilkynt var um alvarleg viðbrögð tengd heilkenni boðefnalosunar hjá 2,4% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til einkennin komu fram 2 dagar.

Tilkynt var um heilkenni boðefnalosunar hjá 8,9% fullorðinna sjúklinga með fíladelífúlitningsjákvætt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (N = 45), 2,2% sjúklinga fengu alvarlegar aukaverkanir. Engar stig  $\geq 3$  eða  $\geq 4$  aukaverkanir voru tilkyntar.

Tilkynt var um heilkenni boðefnalosunar hjá 2,9% fullorðinna sjúklinga með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (N = 137). Tilkynt var um 3. stigs og alvarlegar aukaverkanir hjá 1,5% af hvoru hjá fullorðnum sjúklingum með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði; ekki var tilkynt um aukaverkanir á  $\geq 4$ . stigi.

Greint var frá 1 sjúklingi með háráðalekaheilkenni í II. stigs klínísku rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum með fíladelífúlitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð og hjá 1 sjúklingi í II. stigs klínísku rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum með MRD-jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði. Háráðalekaheilkenni greindist ekki hjá fullorðnum sjúklingum í II. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með fíladelífúlitningsjákvætt, B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.

Fyrir klíníska stjórn á heilkenni boðefnalosunar, sjá kafla 4.4.

### *Hækkun lifrarensím*

Í slembiröðuðu III. stigs klínísku rannsókninni (N = 267) og í einarma II. stigs klínísku rannsókninni (N = 189) hjá sjúklingum á meðferð með BLINCYTO með fíladelfíulitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð var greint frá hækkun lifrarensíma og tengdum vísbendingum og einkennum hjá 22,4% sjúklinga. Alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir af stigi  $\geq 3$  (t.d. hækkað ALAT, hækkað ASAT og hækkað bilirúbín í blóði) komu fram hjá 1,5% og 13,6% sjúklinga í þeirri röð. Miðgildi tíma þar til fyrstu einkennum komu fram var 4 dagar frá því meðferð var hafin með BLINCYTO.

Tilkynnt var um hækkun lifrarensím hjá 17,8% fullorðinna sjúklinga með fíladelfíulitningsjávætt, B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (N = 45), 2,2% sjúklinga fengu alvarlegar aukaverkanir. Greint var frá  $\geq 3$ . stigs og  $\geq 4$ . stigs aukaverkunum, í þeirri röð, hjá 13,3% og 6,7% fullorðinna sjúklinga með fíladelfíulitningsjávætt, B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.

Greint var frá hækkun lifrarensíma hjá 12,4% fullorðinna sjúklinga með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (N = 137). Greint var frá  $\geq 3$ . stigs og  $\geq 4$ . stigs aukaverkunum, í þeirri röð, hjá 8,0% og 4,4% fullorðinna sjúklinga með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði.

Aukaverkanir á lifur hafa yfirleitt varað stutt og gengið hratt til baka, oft án þess að hlé sé gert á meðferð með BLINCYTO.

Fyrir klíníska stjórn á hækkun lifrarensíma, sjá kafla 4.4.

### *Brisbólga*

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu, lífshættulega eða banvæna, hjá sjúklingum sem fengu BLINCYTO í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Miðgildi tíma þar til einkennum komu fram var 7,5 dagar. Fyrir klíníska meðferð á brisbólgu, sjá kafla 4.4.

### *Innlyksuheilabólga, þ.m.t. ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga*

Tilkynnt hefur verið um innlyksuheilabólgu. Sjúklingar með niðurstöður segulómunar/tölvusneiðmyndunar á heila sem gáfu til kynna innlyksuheilabólgu fengu samtímis alvarlegar aukaverkanir á borð við ringlunarástand, skjálfta, vitsmunaröskun, heilakvilla og krampa. Þó möguleiki sé fyrir hendi á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, var ekki tilkynnt um staðfest tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í klínísku rannsóknunum.

### Börn

BLINCYTO var metið hjá börnum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð í I/II. stigs einarma rannsókn á stigaukningu/mati skammta (MT103-205), þar sem 70 börn á aldrinum 7 mánaða til 17 ára fengu meðferð með ráðlögðum skömmtum.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru sótthiti (11,4%), daufkyrningafæð ásamt hita (11,4%), heilkenni boðfnalosunar (5,7%), sýklasótt (4,3%), tækjatengd sýking (4,3%), ofskömmtun (4,3%), krampar (2,9%), öndunarbílun (2,9%), súrefnisskortur (2,9%), lungnabólga (2,9%) og fjöllíffærabilun (2,9%).

Aukaverkanir hjá börnum sem fengu BLINCYTO voru af svipaðri tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Aukaverkanir sem komu oftast fyrir ( $\geq 10\%$  mismunur) hjá börnum samanborið við fullorðna sjúklinga voru blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafeð, sótthiti, innrennslistengd viðbrögð, þyngdaraukning og háþrýstingur.



Tegund og tíðni aukaverkana var svipuð hjá mismunandi undirhópum barna (kyn, aldur og landfræðilegt svæði).

Við skammt sem var stærri en ráðlagður skammtur í rannsókn MT103-205 kom upp tilvik þar sem hjartabilun reyndist banvæn þegar um var að ræða lífshættulegt heilkenni boðfnalosunar og æxlislýsuheilkenni, sjá kafla 4.4.

BLINCYTO hefur einnig verið metið hjá börnum með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið í fyrsta sinn í slembiraðaðri, stýrðri, opinni III. stigs rannsókn (20120215) þar sem 54 sjúklingar á aldrinum 1 til 18 ára fengu meðferð með ráðlögðum skömmtum fyrir sjúklinga með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið í fyrsta sinn. Öryggissnið BLINCYTO í rannsókn 20120215 er í samræmi við það sem fram kom hjá börnum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð sem rannsökuð voru.

#### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er af notkun BLINCYTO hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára. Almennt var öryggi svipað hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) og sjúklingum yngri en 65 ára sem fengu meðferð með BLINCYTO. Hins vegar kunna aldraðir sjúklingar að vera næmari fyrir alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi á borð við vitsmunaröskun, heilakvilla og ringlun.

Aldraðir sjúklingar með MRD jákvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði sem fá meðferð með BLINCYTO geta verið í aukinni hættu á gammaglóbúlínlækkun í blóði samanborið við yngri sjúklinga. Mælt er með því að fylgst sé með immúnóglóbúlíngildum hjá öldruðum sjúklingum meðan á meðferð með BLINCYTO stendur.

Öryggi BLINCYTO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

#### Mótefnamyndun

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með eitilfrumuhvítblæði á meðferð með BLINCYTO reyndust innan við 2% jákvæðir fyrir mótefnum gegn blinatumomabi. Af þeim sjúklingum sem þróuðu með sér mótefni gegn blinatumomabi hafði meirihlutinn hlutleysandi virkni *in vitro*. Engin mótefni gegn blinatumomabi greindust í klínískum rannsóknum hjá börnum með eitilfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð eða er endurkomið, sem fengu meðferð með blinatumomabi.

Myndun mótefna gegn blinatumomabi kann að hafa áhrif á lyfjahvörf BLINCYTO.

Í heildina benda klínískar vísbendingar til þess að mótefni gegn blinatumomabi hafi ekki klínísk áhrif á öryggi eða verkun BLINCYTO.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtun**

Vart hefur orðið við ofskömmtun, meðal annars hjá einum sjúklingi sem fékk 133-faldan ráðlagðan meðferðarskammt af BLINCYTO á stuttu tímabili. Ofskammtanir ollu aukaverkunum sem voru í samræmi við aukaverkanir sem komu fram við ráðlagða meðferðarskammta og voru meðal annars hiti, skjálfti og höfuðverkur. Ef ofskömmtun á sér stað skal gera tímabundið hlé á innrennslinu og hafa eftirlit með sjúklingum. Íhuga skal að hefja aftur notkun BLINCYTO með réttum meðferðarskammti

þegar allar eiturvekanir hafa gengið til baka og a.m.k. 12 klst. eftir að hlé var gert á innrennslinu (sjá kafla 4.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX07.

#### Verkunarháttur

Blinatumomab er tvísértæk, T-frumutengd sameind sem binst sértaklega við CD19 sem tjáð er á yfirborði frumna af B-línu uppruna og CD3 sem tjáð er á yfirborði T-frumna. Það virkjar innrænar T-frumur með því að tengja CD3 í T-frumuviðtakaflettunni við CD19 á góðkynja og illkynja B-frumum. Virkni ónæmismedferðar með blinatumomabi gegn æxlum er ekki háð því að T-frumur beri sérstaka T-frumuviðtaka eða peptíðmótefnavökum sem koma fram á krabbameinsfrumum, en hún er fjölklóna í eðli sínu og óháð vefjaflokkasameind manna (HLA) á markfrumum. Blinatumomab miðlar myndun frumueyðandi taugamóta milli T-frumu og æxlisfrumu og losar próteinsundrandi ensím til þess að eyða markfrumum bæði í fjölgunarferli og í hvíld. Blinatumomab er sett í samhengi við tímabundna fjölgun viðloðunarsameinda frumna, framleiðslu frumueyðandi próteina, losun bólgufrumuboða og fjölgun T-frumna og veldur brotthvarfi CD19+ frumna.

#### Lyfhrif

Samræmd svörun kom fram hvað varðar ónæmi og lyfhrif hjá þeim sjúklingum sem rannsakaðir voru. Meðan á samfelldu innrennsli í bláæð stóð í 4 vikur lýsti svörun fyrir lyfhrif sér í virkjun T-frumna og endurröðun til þess að byrja með, hraðri eyðingu útlægra B-frumna og skammvinnri fjölgun frumuboða.

Endurröðun útlægra T-frumna (þ.e. viðloðun T-frumna við æðapæl og/eða gegnumferð inn í vef) átti sér stað eftir að innrennsli með blinatumomabi var hafið eða eftir að skammtar voru auknir. Fjöldi T-frumna lækkaði til að byrja með innan 1 til 2 daga og náði svo upphafsgildum á ný innan 7 til 14 daga hjá flestum sjúklingum. Fjölgun T-frumna fram yfir (aukning T-frumna) kom fram hjá nokkrum sjúklingum.

Fjöldi útlægra B-frumna minnkaði hratt niður í ógreinanleg gildi við meðferð í skömmtunum  $\geq 5$  mÍkróg/m<sup>2</sup>/dag eða  $\geq 9$  mÍkróg/dag hjá flestum sjúklingum. Upphaflegur fjöldi útlægra B-frumna náðist ekki á ný meðan á 2 vikna hléi frá meðferð stóð á milli meðferðarlota. Ófullkomin eyðing B-frumna átti sér stað við skammta sem námu 0,5 mÍkróg/m<sup>2</sup>/dag og upphafsgildi 1,5 mÍkróg/m<sup>2</sup>/dag og við stærri skammta hjá nokkrum sem ekki svöruðu meðferð.

Útlægar eítílfrumur voru ekki mældar hjá börnum.

Frumuboðar, þ.m.t. IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  og IFN- $\gamma$  voru mældir og IL-6, IL-10 og IFN- $\gamma$  höfðu hækkað mest. Skammvinn hækking frumuboða kom fram fyrstu 2 dagana eftir að innrennsli með blinatumomabi var hafið. Hækking gildi frumuboða náðu aftur upphafsgildum innan 24 til 48 klst. meðan á innrennsli stóð. Meðan á næstu meðferðarlotum stóð hækking frumuboðar hjá færri sjúklingum og í minna magni en fyrstu 48 klst. fyrstu meðferðarlotu.

## Verkun og öryggi

*Fíladelfulftíngsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð*

Alls 456 sjúklingar á aldrinum  $\geq 18$  ára með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð fengu BLINCYTO í II. og III. stigs klínískum rannsóknum sem lýst er hér á eftir.

Öryggi og verkun BLINCYTO til samanburðar við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð var metið í slembiraðaðri, opinni fjölsetra III. stigs rannsókn (TOWER). Gjaldgengir sjúklingar voru  $\geq 18$  ára og með ECOG gildi  $\leq 2$  með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svarar ekki meðferð (voru með  $> 5\%$  kímfrumur í beinmerg og ýmist endurkomið mein á hvaða tíma sem er eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, ómeðhöndlað fyrsta bakslag þar sem lengd fyrsta sjúkdómshlés var  $< 12$  mánuðir, eða svöruðu ekki síðustu meðferð).

Sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu BLINCYTO eða 1 af 4 fyrirframskilgreindum hefðbundnum grunnmeðferðum með krabbameinslyfjum samkvæmt vali rannsakanda. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri ( $< 35$  ára eða  $\geq 35$  ára), fyrri björgunarmeðferð (salvage therapy) (já eða nei) og fyrri ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (já eða nei) samkvæmt mati þegar samþykki var veitt. Jafnvægi var á lýðfræðilegum og upphafseiginleikum hjá hópunum tveimur (sjá töflu 3).

**Tafla 3. Lýðfræðilegir og upphafseiginleikar í III. stigs rannsókn (TOWER)**

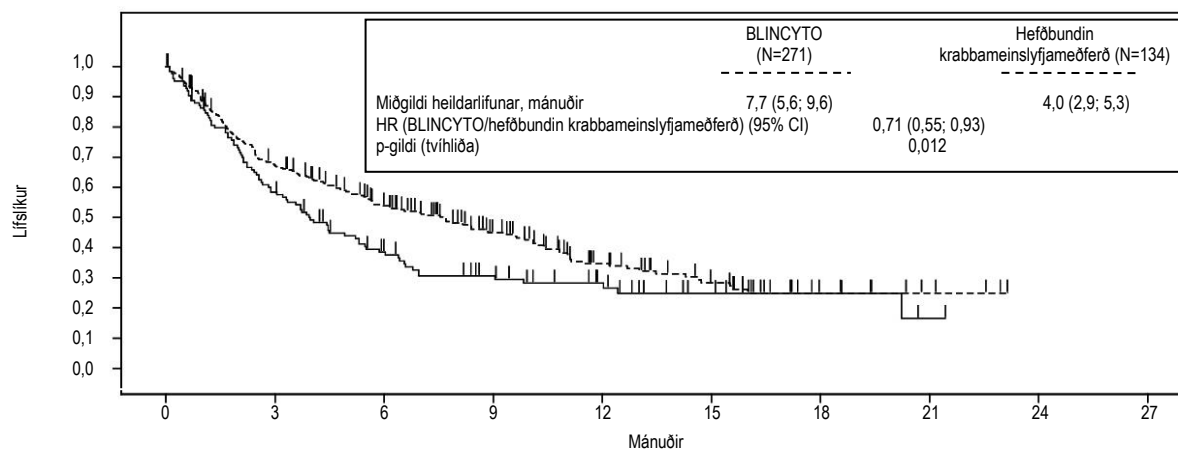
Eiginleikar	BLINCYTO (N = 271)	Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð (N = 134)
Aldur		
Miðgildi, ár (lágmark, hámark)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Meðaltal, ár (staðalfrávik)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
$\geq 65$ ára, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Fyrri björgunarmeðferð	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
$\geq 2$	66 (24,3)	26 (19,4)
Fyrri ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla	94 (34,7)	46 (34,3)
ECOG staða - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Staða svörunar - n (%)		
Svarar ekki fyrstu meðferð	46 (17,0)	27 (20,1)
Svarar ekki björgunarmeðferð	87 (32,1)	34 (25,4)
Hámark kímfrumna í blóðrás/beinmerg - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

BLINCYTO var gefið sem samfelld innrennsli í bláæð. Í fyrstu lotunni var upphafsskammtur 9 míkrog/dag í viku 1 og síðan 28 míkrog/dag þar 3 vikur sem eftir voru. Marksskammturinn 28 míkrog/dag var gefinn í lotu 2 og í næstu lotum á eftir, frá degi 1 í hverri lotu. Hægt var að aðlaga skammta ef aukaverkanir komu fram. Hjá 267 sjúklingum sem fengu BLINCYTO var meðaltal meðferðarlota sem lokið var 2,0; hjá 109 sjúklingum sem fengu hefðbundna krabbameinslyfjameðferð var meðaltal meðferðarlota 1,3.

Aðalendapunktur var heildarlifun (OS). Miðgildi heildarlifunar var 4,0 mánuðir (95% CI: 2,9; 5,3) hjá hópnum sem fékk hefðbundna krabbameinslyfjameðferð á móti 7,7 mánuðum (95% CI: 5,6; 9,6) hjá hópnum sem fékk BLINCYTO. Áhættuhlutfall (95% CI) meðferðarhópanna var 0,71 (0,55; 0,93), BLINCYTO í hag og gaf til kynna 29% lækkun á áhættu hjá BLINCYTO hópnum (p-gildi = 0,012 (lagskipt log-rank próf), sjá mynd 1. Samræmi var á niðurstöðum heildarlifunar fyrir alla samkvæmt lagskiptingu.

Samsvarandi niðurstöður fengust eftir leiðréttingu (censoring) þegar blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla átti sér stað; miðgildi heildarlifunar, leiðrétt (censoring) þegar blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla átti sér stað, var 6,9 mánuðir (95% CI: 5,3; 8,8) hjá BLINCYTO hópnum og 3,9 mánuðir (95% CI: 2,8; 4,9) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð (HR, 0,66; 95% CI: 0,50; 0,88; p-gildi = 0,004). Dánartíðni eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu meðal allra sjúklinga sem svöruðu og fengu ekki meðferð við hvítblæði var 10/38 (26,3%; 95% CI: 13,4; 43,1) hjá BLINCYTO hópnum og 3/12 (25%; 95% CI: 5,5; 57,2) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð; slík dánartíðni 100 dögum eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var 4/38 (12,4%; 95% CI: 4,8%; 29,9%) hjá BLINCYTO-hópnum og 0/12 (0%; 95% CI: ekki metanlegt) hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Niðurstöður verkunar fyrir aðra lykilandapunkta í rannsókninni eru teknar saman í töflu 4.

**Mynd 1. Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun**



Fjöldi einstaklinga í áhættu	Legend: --- BLINCYTO    — Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð									
BLINCYTO	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Þátttakendur teknir með í útreikningu eru auðkenndir á lóðrétum ás l.

GRH0510S v1

**Tafla 4. Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum ≥ 18 ára með fíladelfíulitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (TOWER)**

	BLINCYTO (N = 271)	Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð (N = 134)
<b>Algjört sjúkdómshlé (CR)</b>		
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> /CRI <sup>c</sup> , n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Meðferðarmunur [95% CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-gildi	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Meðferðarmunur [95% CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-gildi	< 0,001	

	<b>BLINCYTO (N = 271)</b>	<b>Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð (N = 134)</b>
<b>Lifun án tilvika<sup>d</sup></b>		
6 mánaða mat % [95% CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18 mánaða mat % [95% CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95% CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
<b>Lengd blóðfræðilegrar svörunar- Miðgildi tíma að tilviki [95% CI]</b>		
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)
<b>MRD<sup>e</sup> viðbrögð við CR/CRh*/CRi</b>		
Sjúklingar sem hægt var meta með tilliti til MRD (%) [95% CI] <sup>f</sup>	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
<b>Lengd MRD svörunar</b> Miðgildi tíma að tilviki [95% CI]	4,5 mánuðir (3,6; 9,0)	3,8 mánuðir (1,9; 19,0)
<b>Ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla eftir upphaf (post baseline) – n (%)</b>		
Allir þátttakendur	65 (24)	32 (23,9)
Þeir sem svöruðu blóðfræðilega (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
<b>Tími fram að ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hjá öllum sjúklingum sem fengu ígræðslu</b> Miðgildi tíma að tilviki (millifjórðungsbil)	3,7 mánuðir (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 mánuðir (2,6; 4,3) (N = 32)
<b>Tími fram að ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu – meðal þeirra sem svöruðu CR/CRh*/CRi</b> Miðgildi tíma að tilviki [95% CI] (KM mat)	11,3 mánuðir (5,2; NE) (N = 119)	3,6 (2,3; 7,2) (N = 33)
<b>Dánartíðni 100 dögum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu</b>		
n/N (%), [nákvæmt 95% CI]	4/38, 12,4% (4,8; 29,9)	0/12 0,0% (0,0; NE)]

<sup>a</sup> CR var skilgreint sem  $\leq 5\%$  kímfrumur í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu náð að nýju (blóðflögur  $> 100.000/\text{míkrólítra}$  og heildardaufkyrningafjöldi [ANC]  $> 1.000/\text{míkrólítra}$ ).

<sup>b</sup> CRh\* (algjört sjúkdómshlé ásamt blóðfræðilegum bata að hluta til) var skilgreint sem  $\leq 5\%$  kímfrumur í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu náð að nýju að hluta til (blóðflögur  $> 50.000/\text{míkrólítra}$  og ANC  $> 500/\text{míkrólítra}$ ).

<sup>c</sup> CRi (algjört sjúkdómshlé ásamt blóðfræðilegum bata sem ekki var fullnægjandi) var skilgreint sem  $\leq 5\%$  kímfrumur í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu ekki náð að fullu (blóðflögur  $> 100.000/\text{míkrólítra}$  eða ANC  $> 1.000/\text{míkrólítra}$ ).

<sup>d</sup> EFS tími var reiknaður frá slembiröðun fram að þeirri dagsetningu þegar sjúkdómssmat fór fram sem gaf til kynna bakslag eftir að hafa náð CR/CRh\*/CRi eða andlát, hvort sem varð á undan. Meðferðarrestur var skilgreindur hjá þátttakendum sem ekki náðu CR/CRh\*/CRi innan 12 vikna frá upphafi meðferðar og var tímalengd EFS skilgreind sem 1 dag.

<sup>e</sup> MRD (lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni) viðbrögð voru skilgreind sem MRD með PCR eða frumufláðissjargreiningu  $< 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>f</sup> Sjúklingar sem náðu CR/CRh\*/CRi og og voru með MRD gildi sem hægt var að meta síðar (post baseline).

### Heilsutengd lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði sem sjúklingar greindu frá voru metin í þessari opnu rannsókn með því að nota spurningarlista um lífsgæði EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30). Við samanburð á hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð í eftirá næmisgreiningu seinkaði BLINCYTO í samanburði við hefðbundna meðferð klínískt marktækri versnun m.t.t. heilsutengdra lífsgæða ( $\geq 10$ -stig versnunar miðað við upphafsgildi) fyrir almennt heilsufar (global health status) [miðgildi BLINCYTO samanborið við hefðbundna meðferð: 8,1 mánuður samanborið við 1,0 mánuð; HR = 0,60 (95% CI = 0,42; 0,85)],

virkniskala, einkennaskala og einstök atriði. Vegna þess að niðurstöðurnar um heilsutengd lífsgæði eru byggðar á eftirá næmisgreiningu ber að túlka niðurstöðurnar með varúð.

BLINCYTO var einnig metið í opinni, fjölsetra einarma II. stigs rannsókn hjá 189 sjúklingum (MT103-211). Gjaldgengir sjúklingar voru  $\geq 18$  ára með filadelfulitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð (endurkomið mein þar sem fyrsta sjúkdómshlé var  $\leq 12$  mánuðir við fyrstu björgunarmeðferð, eða mein sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð eftir fyrstu björgunarmeðferð, eða endurkomið mein innan 12 mánaða frá ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, með  $\geq 10\%$  kímfrumur í beinmerg).

Lyfjaforgjöf, skammtar BLINCYTO í hverri meðferðarlotu og íkomuleið var eins og í III. stigs rannsókninni. Sjúklingar fengu lyfjaforgjöf með tilskilinni fyrirbyggjandi gjöf í heila- og mænuvökva sem samanstóð af meðferð í mænuvökva í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar innan 1 viku fyrir upphaf BLINCYTO meðferðar. BLINCYTO var gefið sem samfellt innrennsli í bláæð. Í fyrstu lotunni var upphafsskammtur 9 míkróg/dag í viku 1 og síðan 28 míkróg/dag þær 3 vikur sem eftir voru. Marksskammturinn 28 míkróg/dag var gefinn í lotu 2 og í næstu lotum á eftir, frá degi 1 í hverri lotu. Hægt var að aðlaga skammta ef aukaverkanir komu fram. Í þýðinu sem meðhöndlað var voru 189 sjúklingar sem fengu a.m.k. 1 innrennsli með BLINCYTO; meðalfjöldi lota á hvern sjúkling var 1,6. Hjá sjúklingum sem svöruðu BLINCYTO en fengu síðar bakslag var möguleiki á að fá aftur meðferð með BLINCYTO. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 39 ár (spönn: 18 til 79 ár, þ.m.t. 25 sjúklingar  $\geq 65$  ára), 64 af 189 (33,9%) höfðu fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu áður en þeir fengu BLINCYTO og 32 af 189 (16,9%) höfðu fengið fleiri en 2 fyrri björgunarmeðferðir.

Aðalendapunktur var tíðni algjör sjúkdómshlés/algjör sjúkdómshlés ásamt blóðfræðilegum bata að hluta til (CR/CRh\*) í 2 meðferðarlotum með BLINCYTO. Áttatíu og einn sjúklingur af 189 (42,9%) náði CR/CRh\* í fyrstu 2 meðferðarlotunum en svörun kom oftast fram (64 af 81) í 1. meðferðarlotu. Hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) náðu 11 af 25 sjúklingum (44,0%) CR/CRh\* í fyrstu 2 meðferðarlotunum (sjá kafla 4.8 hvað varðar öryggi hjá öldruðum). Fjórir sjúklingar náðu CR í upprætingarlotum sem leiddi af sér að uppsöfnuð CR tíðni var 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%). Þrjátíu og tveir sjúklingar af 189 (17%) fengu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu CR/CRh\* með innleiðslu með BLINCYTO (sjá töflu 5).

**Tafla 5. Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með filadelfulitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (ALL) sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (MT103-211)**

	n (%) n = 189	95% CI
Fullt sjúkdómshlé (CR) <sup>1</sup> /Fullt sjúkdómshlé ásamt blóðmeinafræðilegum bata að hluta til (CRh*) <sup>2</sup>	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Vanþroska eða frumulaus beinmergur án kímfrumna <sup>3</sup>	17 (9,0%)	[5,3% – 14,0%]
Sjúkdómshlé að hluta til <sup>4</sup>	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Lifun án bakslags <sup>5</sup> (RFS) hvað varðar CR/CRh*	5,9 mánuðir	[4,8 til 8,3 mánuðir]
Heildarlifun	6,1 mánuðir	[4,2 til 7,5 mánuðir]

<sup>1</sup> CR var skilgreint sem  $\leq 5\%$  af kímfrumum í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu náð að nýju (blóðflögur  $> 100.000$ /míkrólítra og heildar daufkyrningafjöldi [ANC]  $> 1.000$ /míkrólítra).

<sup>2</sup> CRh\* var skilgreint sem  $\leq 5\%$  af kímfrumum í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu náð að nýju að hluta til (blóðflögur  $> 50.000$ /míkrólítra og ANC  $> 500$ /míkrólítra).

<sup>3</sup> Vanþroska eða frumulaus beinmergur án kímfrumna var skilgreindur sem kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ , engin merki um sjúkdóm, útlægri blóðkornatalningu ekki náð að nýju að nægilegu leyti: blóðflögur  $\leq 50.000$ /míkrólítra og/eða ANC  $\leq 500$ /míkrólítra.

<sup>4</sup> Sjúkdómshlé að hluta til var skilgreint sem kímfrumur í beinmerg 6% til 25% með a.m.k. 50% lækun frá grunngili.

<sup>5</sup> Bakslag var skilgreint sem blóðmeinafræðilegt bakslag (kímfrumur í beinmerg meira en 5% eftir CR) eða bakslag utan beinmergs.

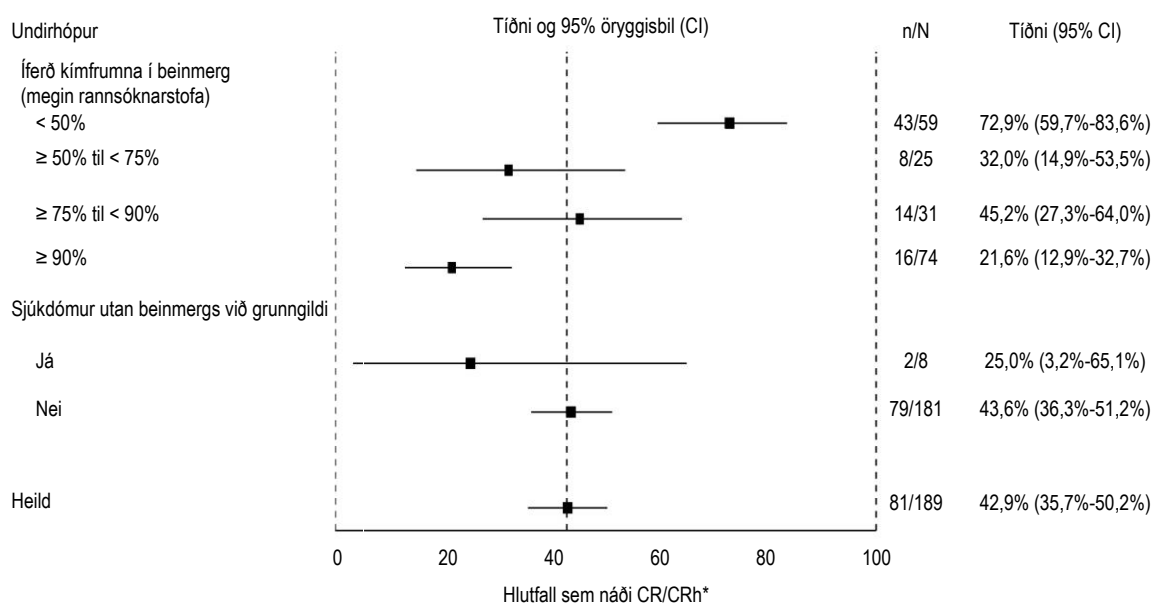
Í fyrir fram skilgreindri könnunargreiningu sýndu 60 af 73 metanlegum sjúklingum með lágmarksleifar sjúkdóms og með CR/CRh\* (82,2%) einnig svörun hvað varðar lágmarksleifar sjúkdóms (skilgreint sem lágmarksleifar sjúkdóms samkvæmt kjarnsýrumögnun (PCR) < 1 × 10<sup>-4</sup>).

Sjúklingar sem höfðu áður fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu sýndu svipaða svörunartíðni og þeir sem ekki höfðu áður fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, eldri sjúklingar sýndu svipaða svörunartíðni og yngri sjúklingar og ekki kom fram verulegur munur á sjúkdómshléi byggt á fjölda fyrri meðferðarúrræða.

Hjá sjúklingum með sjúkdóm utan beinmergs sem ekki er í miðtaugakerfi/eistum (skilgreint sem a.m.k. 1 vefjaskemmd ≥ 1,5 cm) við skimun (N = 8/189) var klínísk svörunartíðni (25% [95% CI: 3,2 - 65,1] lægri en hjá sjúklingum með engin merki um sjúkdóm utan beinmergs (N = 181, 43,6% [95% CI: 36,3 – 51,2]) (sjá mynd 2).

Sjúklingar með mesta æxlisbyrði samkvæmt mælingu á hundradshluta kímfrumna í beinmerg við grunngili (≥ 90%) sýndu samt klínískt marktæka svörun og sýndu CR/CRh\* tíðni sem nam 21,6% (95% CI: 12,9 - 32,7) (sjá mynd 2). Sjúklingar með litla æxlisbyrði (< 50%) svöruðu best meðferð með BLINCYTO og sýndu CR/CRh\* tíðni sem nam 72,9% (95% CI: 59,7 – 83,6).

## Mynd 2. Forest graf fyrir CR/CRh\* svörun í fyrstu 2 meðferðarlotum rannsóknar MT103-211 (frumgreiningarhópur)



n = fjöldi sjúklinga sem náðu CR eða CRh\* í fyrstu 2 meðferðarlotunum í skilgreinda undirhópnum.

N = heildarfjöldi sjúklinga í skilgreinda undirhópnum.

Takmörkuð gögn liggja fyrir hjá sjúklingum með síðkomna fyrstu endurkomu B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæðis sem er skilgreint sem endurkoma meira en 12 mánuðum eftir fyrsta sjúkdómshléi eða meira en 12 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu í fyrsta sjúkdómshléi. Í II. stigs klínískum rannsóknum náðu 88,9% (8/9) sjúklinga með síðkomna fyrstu endurkomu skv. skilgreiningum í hverri rannsókn CR/CRh\* í fyrstu 2 meðferðarlotunum og 62,5% (6/9) náðu svari fyrir lágmarksleifar sjúkdóms og 37,5% (3/9) fengu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með BLINCYTO. Miðgildi heildarlifunar var 17,7 mánuðir (95% CI: 3,1 – ekki hægt að meta).

Í slembiröðuðu, opnu, fjölsetra, III. stigs rannsókninni (TOWER) náðu 70% (7/10) af sjúklingum eftir ígræðslu með síðkomna fyrstu endurkomu og sem fengu meðferð með BLINCYTO, CR/CRh\* í fyrstu 2 meðferðarlotunum samanborið við 20% (1/5) sjúklinga sem fengu hefðbundna krabbameinslyfjameðferð. Fimmtíu prósent (5/10) samanborið við 0% (0/5) náði MRD svörun og 20% (2/10) samanborið við 40% (2/5) gekkst undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð. Miðgildi heildarlifunar var 15,6 mánuðir (95% CI: 5,5 - ekki metanlegt) fyrir BLINCYTO hópinn og 5,3 mánuðir (95% CI: 1,1 - ekki metanlegt) fyrir hópinn sem fékk hefðbundna krabbameinslyfjameðferð.

*Fíladelfíulitningsjákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði hjá fullorðnum sjúklingum sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð*

Öryggi og verkun BLINCYTO var metið í opinni, fjölsetra einarma II. stigs klínískri rannsókn (ALCANTARA). Gjaldgengir sjúklingar voru  $\geq 18$  ára með fíladelfíulitningsjákvætt, B-forvera brátt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða sem svaraði ekki meðferð með a.m.k. 1 annarrar kynslóðar eða síðari kynslóðar týrósinínasahemla (TKI); EÐA þoldu ekki aðra kynslóð TKI og þoldu ekki eða svöruðu ekki imatinibmesýlati.

BLINCYTO var gefið sem samfelld innrennsli í bláæð. Í fyrstu lotunni var upphafsskammtur 9 míkrog/dag í viku 1 og síðan 28 míkrog/dag þær 3 vikur sem eftir voru. Marksskammturinn 28 míkrog/dag var gefinn í lotu 2 og í næstu lotum á eftir, frá degi 1 í hverri lotu. Hægt var að aðlaga skammta ef aukaverkanir komu fram. Í þýðinu sem meðhöndlað var voru 45 sjúklingar sem fengu a.m.k. eitt innrennsli með BLINCYTO; meðalfjöldi lokinna meðferðarlota var 2,2 (sjá lýðfræðilega og upphafseiginleika í töflu 6).

**Tafla 6. Lýðfræðilegir og upphafseiginleikar í II. stigs rannsókn (ALCANTARA)**

Eiginleikar	BLINCYTO (N = 45)
<b>Aldur</b>	
Miðgildi, ár (lágmark, hámark)	55 (23; 78)
Meðaltal, ár (staðalfrávik)	52,8 (15)
$\geq 65$ ára og $< 75$ ára, n (%)	10 (22,2)
$\geq 75$ ára, n (%)	2 (4,4)
Karlar, n (%)	24 (53,3)
<b>Kynstofn, n (%)</b>	
Asískur	1 (2,2)
Svartur (eða bandarískur af afrískum uppruna)	3 (6,7)
Annað	2 (4,4)
Hvítur	39 (86,7)
<b>Sjúkdómssaga, n (%)</b>	
Fyrri meðferð með TKI <sup>a</sup>	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
$\geq 3$	17 (37,8)
Fyrri björgunarmeðferð	31 (61,9)
Fyrri alloHSCT <sup>b</sup> meðferð	20 (44,4)
<b>Beinmergskímfrumur<sup>c</sup>, n (%)</b>	
$\geq 50\%$ til $< 75\%$	6 (13,3)
$\geq 75\%$	28 (62,2)

<sup>a</sup> Fjöldi sjúklinga sem fékk ponatinib án árangurs = 23 (51,1%)

<sup>b</sup> alloHSCT = ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla

<sup>c</sup> miðlægt mat



Aðalendapunkturinn var hlutfall CR/CRh\* innan 2 meðferðarlota með BLINCYTO. Sextán af 45 (35,6%) sjúklingum náðu CR/CRh\* innan fyrstu 2 meðferðarlota. Af sjúklingunum 16 með CR/CRh\* í fyrstu 2 lotunum náðu 12 af 14 (85,7%) sjúklinga með CR og 2 af 2 (100%) sjúklinga með CRh\* einnig fullri svörun með MRD (sjá töflu 7).

Tveir sjúklingar náðu CR í síðari lotum, sem leiddi af sér að uppsöfnuð CR tíðni sem nam 35,6% (16 af 45; 95% CI: 21,9 – 51,2 Fimm sjúklingar af 16 (31,3%) fengu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu CR/CRh\* með innleiðslu með BLINCYTO.

**Tafla 7. Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með filadelfulitningsjákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (ALL) sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (ALCANTARA)**

	N = 45
Fullt sjúkdómshlé (CR) <sup>a</sup> /Fullt sjúkdómshlé ásamt blóðmeinafræðilegum bata að hluta til (CRh*) <sup>b</sup> , n (%) [95% CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi <sup>c</sup> (án CRh*), n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Vanþroska eða frumulaus beinmergur án kímfrumna (án CRi) <sup>d</sup> , n (%) [95% CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Sjúkdómshlé að hluta til <sup>e</sup> , n (%) [95% CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Full MRD svörun <sup>f</sup> , n (%), [95% CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Miðgildi lifunar án endurkomu <sup>g</sup> (RFS) fyrir CR/CRh* [95% CI]	6,7 mánuðir [4,4 til NE <sup>h</sup> ]
Miðgildi heildarlifunar [95% CI]	7,1 mánuðir [5,6 til NE <sup>h</sup> ]

<sup>a</sup> CR var skilgreint sem  $\leq 5\%$  af kímfrumum í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu náð að nýju (blóðflögur  $> 100.000$ /míkrólítra og heildar daufkyrningafjöldi [ANC]  $> 1.000$ /míkrólítra).

<sup>b</sup> CRh\* var skilgreint sem  $\leq 5\%$  af kímfrumum í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu náð að nýju að hluta til (blóðflögur  $> 50.000$ /míkrólítra og ANC  $> 500$ /míkrólítra).

<sup>c</sup> CRi (algjört sjúkdómshlé ásamt blóðfræðilegum bata sem ekki var fullnægjandi) var skilgreint sem  $\leq 5\%$  kímfrumur í beinmerg, engin merki um sjúkdóm og útlægri blóðkornatalningu ekki náð að fullu (blóðflögur  $> 100.000$ /míkrólítra eða ANC  $> 1.000$ /míkrólítra).

<sup>d</sup> Vanþroska eða frumulaus beinmergur án kímfrumna var skilgreindur sem kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ , engin merki um sjúkdóm, útlægri blóðkornatalningu ekki náð að nýju að nægilegu leyti: blóðflögur  $\leq 50.000$ /míkrólítra og/eða ANC  $\leq 500$ /míkrólítra.

<sup>e</sup> Sjúkdómshlé að hluta til var skilgreint sem kímfrumur í beinmerg 6% til 25% með a.m.k. 50% lækkun frá grunn-gildi.

<sup>f</sup> Full MRD svörun var skilgreind sem skortur á greinanlegu MRD sem staðfest var í prófun með lágmarksnæminu  $10^{-4}$

<sup>g</sup> Bakslag var skilgreint sem blóðmeinafræðilegt bakslag (kímfrumur í beinmerg meira en 5% eftir CR) eða bakslag utan beinmergs.

<sup>h</sup> NE = ekki metanlegt.

Sjúklingar með meiri æxlisbyrði samkvæmt mælingu á hundradshluta kímfrumna í beinmerg við grunn-gildi ( $\geq 50\%$ ) sýndu samt klínískt marktæka svörun og sýndu CR/CRh\* tíðni sem nam 26,5% (95% CI: 12,9 – 44,4). Sjúklingar með litla æxlisbyrði ( $< 50\%$ ) svöruðu best meðferð með BLINCYTO og sýndu CR/CRh\* tíðni sem nam 63,6% (95% CI: 30,8 – 89,1). Hjá sjúklingum með mikinn fjölda hvítfrumna í blóðrásinni ( $\geq 3,0 \times 10^9/L$ ) var svörunarhlutfallið 27,3% (95% CI: 10,7 – 50,2) meðan svörunarhlutfall hjá þeim sem voru með lægri hvítfrumna fjölda ( $< 3,0 \times 10^9/L$ ) var 43,5% (95% CI: 23,2 - 65,5).

Meðferðarverkun hjá metanlegum undirhópum (t.d. stökkbreytingastaða, fjöldi fyrri TKI meðferða, fyrri staða blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og endurkoma án fyrri blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu) var almennt í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýðinu. Sjúklingar með T315I stökkbreytingu, aðrar stökkbreytingar eða önnur litningafrávik svöruðu í svipuðu hlutfalli samanborið við þá sem ekki voru með þessi frávik.

MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun BLINCYTO hjá fullorðnum sjúklingum með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði metið í opinni, fjölsetra, einarma II. stigs rannsókn (BLAST). Gjaldgengir sjúklingar voru  $\geq 18$  ára sem höfðu ekki fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, höfðu fengið a.m.k. 3 blokkir af hefðbundinni innleiðslumeðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði, voru í algjöru blóðfræðilegu sjúkdómshléi (skilgreint sem  $< 5\%$  kímfrumur í beinmerg, heildar daufkyrningafjöldi  $\geq 1.000$ /míkrólítra, blóðflögur  $\geq 50.000$ /míkrólítra og blóðrauðagildi  $\geq 9$  g/dl) og voru með sameindabilun eða sameindaendurkomu (skilgreind sem MRD  $\geq 10^{-3}$ ), sjá töflu 8. MRD staða við skimun var ákvörðuð út frá beinmergsástungum (bone marrow aspirations) með því að nota frumflæðimælingar eða keðjuverkandi fjöllíðun (PCR) við lágmarksnæmið  $10^{-4}$  miðað við staðbundið mat. Miðlæg rannsóknarstofa staðfesti síðan MRD gildi með keðjuverkandi fjöllíðun. Við endanlega túlkun á MRD niðurstöðum var farið eftir leiðbeiningum EuroMRD Consortium.

Tafla 8. Lýðfræðilegir og upphafseiginleikar í MRD rannsókn (BLAST)

Eiginleikar	BLINCYTO (N = 116)
Aldur	
Miðgildi, ár (lágmark, hámark)	45 (18, 76)
Meðaltal, ár (staðalfrávik)	44,6 (16,4)
$\geq 65$ ára, n (%)	15 (12,9)
Karlar, n (%)	68 (58,6)
Kynstofn, n (%)	
Asískur	1 (0,9)
Annað (blandaður)	1 (0,9)
Hvítur	102 (87,9)
Óþekktur	12 (10,3)
Endurkomusaga, n (%)	
Sjúklingar í 1. CR	75 (64,7)
Sjúklingar í 2. CR	39 (33,6)
Sjúklingar í 3. CR	2 (1,7)
MRD gildi í upphafi*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ og $< 1$	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ og $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ og $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Undir neðri magngreiningarmörkum	5 (4,3)
Óþekkt	2 (1,7)

\* Metið miðlægt í prófun með lágmarksnæmið  $10^{-4}$

BLINCYTO var gefið sem samfelld innrennsli í bláæð. Sjúklingar fengu BLINCYTO í stöðugum skammti sem nam  $15$  míkróg/m<sup>2</sup>/dag (jafngildir ráðlagða skammtinum  $28$  míkróg/dag) fyrir allar meðferðarlotur. Sjúklingar fengu allt að  $4$  meðferðarlotur. Hægt var að aðlaga skammta ef aukaverkanir komu fram. Í þýðinu sem meðhöndlað var voru  $116$  sjúklingar sem fengu a.m.k. eitt innrennsli með BLINCYTO; meðalfjöldi lokinna meðferðarlota var  $1,8$  (bil:  $1$  til  $4$ ).

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu fullri MRD svörun með einni lotu af BLINCYTO meðferð. Áttatíu og átta af  $113$  ( $77,9\%$ ) sjúklingum sem hægt var meta náðu fullri MRD svörun eftir eina meðferðarlotu; sjá töflu 9. Tveir þátttakendur náðu fullri MRD svörun með  $1$  viðbótarlotu af BLINCYTO. MRD svörunarhlutfall eftir aldri og MRD gildi í upphafi voru í samræmi við niðurstöður í heildarþýðinu. Lifun án bakslags hjá sjúklingum með fíladelfulitningsneikvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði eftir  $18$  mánuði leiðrétt fyrir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eða fyrir krabbameinslyfjameðferð eftir gjöf BLINCYTO var  $54\%$  ( $33\%$ ,  $70\%$ ). Lifun án bakslags eftir  $18$  mánuði ekki leiðrétt fyrir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu við krabbameinslyfjameðferð eftir gjöf BLINCYTO var  $53\%$  ( $44\%$ ,  $62\%$ ).

**Tafla 9. Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (BLAST)**

Full MRD svörun <sup>a</sup> , n/N (%), [95% CI]	88/113 <sup>b</sup> (77,9) [69,1; 85,1]
$\geq 65$ ára	12/15 (80,0) [51,9-95,7]
Sjúklingar í 1. CR	60/73 (82,2) [71,5-90,2]
Sjúklingar í 2. CR	27/38 (71,1) [54,1-84,6]
Sjúklingar í 3. CR	1/2 (50,0) [1,3-98,7]
Lengd MRD svörunar [95% CI]	17,3 mánuðir [12,6; 23,3]

<sup>a</sup> Full MRD svörun var skilgreind sem skortur á greinanlegu MRD sem staðfest var í prófun með lágmarksnæminu  $10^{-4}$ .

<sup>b</sup> Eitt hundrað og þrettán sjúklingar (97,4%; 113/116) tóku þátt í greiningu á heildarþýði fyrir aðalendapunktinn.

### Börn

Öryggi og verkun BLINCYTO samanborið við hefðbundna upprætningarmeðferð með krabbameinslyfjum var metin í slembiraðaðri, opinni fjölsetra samanburðarrannsókn (20120215). Gjaldgengir sjúklingar voru milli 28 daga og 18 ára að aldri með há-áhættu, fíladelfíulitningsneikvætt B-frumu forvera brátt eitilfrumuhvítblæði í fyrstu endurkomu og höfðu  $< 25\%$  kímfrumur í beinmerg. Sjúklingar í mikilli áhættu voru skilgreindir á grunni skilyrða IntReALL. Sjúklingar með klínískt marktæka kvilla í miðtaugakerfi sem þurftu meðferð (t.d. óstöðuga flogaveiki) eða vísbendingar um að brátt eitilfrumuhvítblæði hefði áhrif á miðtaugakerfið voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingar hófu þátttöku og var slembiraðað eftir innleiðslumeðferð og 2 umferðir af upprætningarmeðferð með krabbameinslyfjum.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá BLINCYTO eða þriðju umferð af hefðbundinni upprætningarmeðferð með krabbameinslyfjum (upprætningarmeðferð 3 vegna mikillar áhættu, HC3). Sjúklingar í BLINCYTO-arminum fengu eina lotu af BLINCYTO sem samfellt innrennsli í bláæð  $15 \text{ mkróg/m}^2/\text{dag}$  í 4 vikur (hámarksdagsskammtur ekki yfir  $28 \text{ mkróg/dag}$ ). Hægt var að aðlaga skammta ef aukaverkanir komu fram. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri ( $< 1$  árs, 1 til 9 ára og  $> 9$  ára), beinmergsstaða var ákvörðuð við lok seinni umferðar upprætningarmeðferðar með krabbameinslyfjum og MRD-staða ákvörðuð við lok innleiðslumeðferðar (kímfrumur  $< 5\%$  þegar MRD-staða var  $< 10^{-3}$ , kímfrumur  $< 5\%$  þegar MRD-staða var  $\geq 10^{-3}$  og kímfrumur  $\geq 5\%$  og  $< 25\%$ ). Lýðfræðilegir eiginleikar og upphafseiginleikar voru nánast eins hjá hópunum tveimur (sjá töflu 10). Enginn einstaklingur hafði sögu um blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

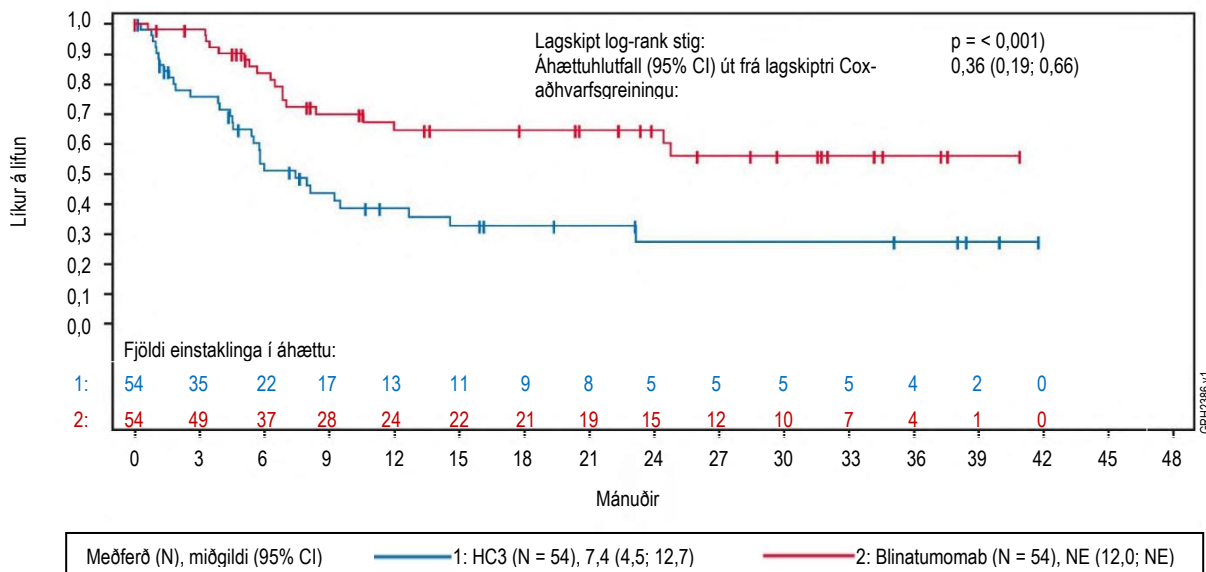
**Tafla 10. Lýðfræðilegir eiginleikar og upphafseiginleikar í rannsókn 20120215**

Eiginleikar	BLINCYTO (N = 54)	Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð (N=54)
Aldur, n (%)		
$< 1$ árs	0 (0,0)	0 (0,0)
1 til 9 ára	39 (72,2)	38 (70,4)
$\geq 10$ til 18 ára	15 (27,8)	16 (29,6)
Karlar, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)

Eiginleikar	BLINCYTO (N = 54)	Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð (N=54)
Kynstofn, n (%)		
Bandarískur indíáni eða frumbyggi frá Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asískur	1 (1,9)	3 (5,6)
Svartur (eða bandarískur af afrískum uppruna)	0 (0,0)	3 (5,6)
Frumbyggi Hawaii-eyja eða annarra Kyrrahafseyja	0 (0,0)	0 (0,0)
Annað	3 (5,6)	5 (9,3)
Hvítur	50 (92,6)	43 (79,6)
Erfðafræðileg frávik og gerð þeirra, n (%)		
Nei	34 (63,0)	29 (53,7)
Já	20 (37,0)	25 (46,3)
Oftvítitnun	6 (11,1)	6 (11,1)
Vantvítitnun	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL endurraðað	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Annað	9 (16,7)	10 (18,5)
Utanbeinmergssjúkdómur við endurkomu, n (%)		
Nei	44 (81,5)	40 (74,1)
Já	10 (18,5)	14 (25,9)
Frumugerð, n (%)		
Kímfrumur < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Kímfrumur ≥ 5% og < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Kímfrumur ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
Ekki mælanlegt	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD PCR gildi, n (%)		
≥ 10 <sup>-4</sup>	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 <sup>-4</sup>	20 (37,0)	22 (40,7)
Tími frá fyrstu greiningu til endurkomu (mánuðir), n (%)		
< 18 mánuðir	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mánuðir og ≤ 30 mánuðir	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mánuðir	3 (5,6)	4 (7,4)

Aðalendapunktur var lifun án tilvika (EFS). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför í lifun án atvika hjá sjúklingum sem fengu meðferð með BLINCYTO samanborið við hefðbundna upprætningarmeðferð með krabbameinslyfjum. Meðferðaráhrif hjá undirhópum (t.d. eftir aldri, æxlisbyrði/MRD-stöðu, tíma frá fyrstu greiningu til endurkomu) voru yfirleitt í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýðinu. Á mynd 3 og töflu 11 eru niðurstöður verkunar úr frumgreiningu í rannsókn 20120215.

### Mynd 3. Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án atvika



CI = öryggisbil, HC3 = upprætingarmeðferð 3 vegna mikillar áhættu, N = fjöldi sjúklinga í greiningarhópnum, NE = ekki metanlegt.

**Tafla 11. Niðurstöður verkunar hjá börnum með há-áhættu, B-frumu forvera brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn (20120215)**

	<b>BLINCYTO</b> (N = 54)	<b>Hefðbundin</b> <b>krabbameinslyfjameðferð</b> (N = 54)
<b>Lifun án tilvika<sup>a</sup></b>		
Tilvik (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Miðgildi, mánuðir [95% CI]	NE <sup>b</sup> [12,0; NE <sup>b</sup> ]	7,4 [4,5; 12,7]
Áhættuhlutfall [95% CI] <sup>c</sup>	0,36 [0,19; 0,66]	
p-gildi <sup>d</sup>	< 0,001	
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi dauðsfalla (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36 mánaða mat (%) [95% CI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Áhættuhlutfall [95% CI] <sup>c,d</sup>	0,43 [0,18; 1,01]	
p-gildi <sup>e,f</sup>	0,047	
<b>MRD-svörun<sup>g</sup></b>		
Fjöldi MRD-svarana, n1/n2 <sup>h</sup> (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95% CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-gildi <sup>f,i</sup>	< 0,001	

Ath.: Niðurstöður verkunar úr frumgreiningu (lokunardagur gagna: 17. júlí 2019).

<sup>a</sup> Tími lifunar án atvika var reiknaður frá tíma slembiröðunar til dagsetningar endurkomu eða æxlisbyrði  $\geq 5\%$  og  $< 25\%$  kímfrumur eftir að algjört sjúkdómshlé (CR) hafði náðst, algjört sjúkdómshlé hafði ekki náðst við lok meðferðar, meðferðartengds krabbameins, eða dauða af einhverjum orsökum, hvað sem gerðist fyrst.

<sup>b</sup> NE = ekki metanlegt.

<sup>c</sup> Byggt á lagskiptu Cox-líkani.

<sup>d</sup> Uppfært áhættuhlutfall fyrir heildarlifun (lokadagsetning gagna 14. september 2020) var 0,33 (95% CI: 0,15 til 0,72).

<sup>e</sup> p-gildið var leitt út með lagskiptu log-rank prófi.

<sup>f</sup> Endapunktur var ekki formlega prófaður. p-gildið var ekki leiðrétt fyrir margfeldni.

<sup>g</sup> MRD (lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni) svörun var skilgreind sem MRD með kjarnsýrumögnun (PCR)  $< 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>h</sup> n1: fjöldi sjúklinga sem fengu MRD-svörun sem höfðu upphafsgildi MRD  $\geq 10^{-4}$  eða  $< 10^{-4}$ ; n2: fjöldi sjúklinga sem metinn var.

<sup>i</sup> p-gildið var leitt út með Cochran-Mantel-Haenszel-prófi.

Miðgildi heildartíma eftirfylgni lifunar án atvika var 51,9 mánuðir (95% CI: 47,2; 62,1). Hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna upprætíngarmeðferð með krabbameinslyfjum (HC3), var 36 mánaða Kaplan-Meier mat á lifun án atvika 27,6% (95% CI: 16,2; 40,3) samanborið við 63,3% (95% CI: 48,7; 74,8) hjá sjúklingum sem fengu BLINCYTO og áhættuhlutfallið (95% CI) var 0,35 (0,20; 0,61).

Miðgildi eftirfylgnitíma heildarlifunar var 55,2 mánuðir hjá þýðinu í heild og var svipað hjá báðum meðferðarhópnum. 36 mánaða Kaplan-Meier matið var 49,0% (95% CI: 34,8 til 61,8) hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð (HC3) og 80,8% (95% CI: 67,3 til 89,2) hjá BLINCYTO hópnum og áhættuhlutfallið (95% CI) var 0,33 (0,16; 0,66). Miðgildi tíma fram að ígræðslu var 1,7 mánuðir (bil: 1 til 4 mánuðir) hjá HC3 hópnum og 1,9 mánuðir (bil: 1 til 3 mánuðir) hjá BLINCYTO hópnum.

Greint hefur verið frá tölulega hærri tíðni ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (alloHSCT) eftir upphaf hjá BLINCYTO hópnum samanborið við hjá HC3 hópnum; 82,5% einstaklinga (47 af 57) hjá HC3 hópnum og 94,4% einstaklinga (51 af 54) hjá BLINCYTO hópnum. Hjá HC3 hópnum fengu 39 af 57 einstaklingum (68,4%) ígræðslu meðan þeir voru í algjöru sjúkdómshléi, hins vegar fékk 51 af 54 einstaklingum (94,4%) hjá BLINCYTO hópnum ígræðslu meðan hann var í algjöru sjúkdómshléi.

Dánartíðni 100 dögum eftir ígræðslu hafði náð 3,9% (95% CI: 1,0 til 14,8) hjá BLINCYTO hópnum og 5,1% (95% CI: 1,3 til 19,0) hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð (HC3). Kaplan-Meier miðgildi tíma fram að dauða var 1.558,0 dagar hjá HC3 hópnum (95% CI: 431,0 dagar til ekki metanlegt (NE)) og var ekki náð hjá hópnum sem fékk blinatumomab (95% CI: NE; NE).

Öryggi og verkun BLINCYTO var einnig metið í opinni, fjölsetra, einarma rannsókn hjá 93 börnum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (önnur eða síðari endurkoma í beinmerg, hvaða endurkoma sem er í beinmerg eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eða sem svarar ekki öðrum meðferðum og einnig með > 25% af kímfrumum í beinmerg) (MT103-205). Þetta var tvíþætt rannsókn, skammtahluti (dose finding part) til að ákvarða viðeigandi skammtaáætlun og síðan einarma verkunarhluti með notkun á þeirri skammtaáætlun.

BLINCYTO var gefið sem samfellt innrennsli í bláæð. Í skammtahluta rannsóknarinnar voru skammtar upp að 30 míkróg/m<sup>2</sup>/dag metnir. Ráðlagður skammtur fyrir lyfjahvarfa- (PK expansion) og verkunarhluta rannsóknarinnar var ákvarðaður sem 5 míkróg/m<sup>2</sup>/dag á dögum 1-7 og 15 míkróg/m<sup>2</sup>/dag á dögum 8-28 í lotu 1 og 15 míkróg/m<sup>2</sup>/dag á dögum 1-28 í síðari lotum. Skammtaáðlögun var möguleg ef aukaverkanir komu fram. Sjúklingar sem sýndu svörun við BLINCYTO en fengu síðar endurkomu sjúkdómsins gátu fengið aðra meðferð með BLINCYTO.

Meðferðarþýðið (í skammta-, lyfjahvarfa- og verkunarhlutunum) tók til 70 sjúklinga sem fengu að minnsta kosti 1 innrennsli af BLINCYTO í ráðlögðum skammti, meðalfjöldi meðferðarlota var 1,5. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 8 ár (spönn: 7 mánaða til 17 ára), 40 af 70 (57,1%) höfðu gengist undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu áður þeir fengu BLINCYTO og 39 af 70 (55,7%) höfðu endurkominn sjúkdóm. Flestir sjúklingarnir voru með mikla æxlisbyrði (≥ 50% hvítblæðiskímfrumur í beinmerg) í upphafi með að miðgildi 75,5% kímfrumur í beinmerg.

Tuttugu sjúklingar af 70 (28,6%) náðu CR/CRh\* í fyrstu 2 meðferðarlotunum og þar af 17 af 20 (85%) í 1. meðferðarlotu. Fjórir sjúklingar náðu M1 beinmerg en uppfylltu ekki viðmiðunarmörk fyrir bata í útlægri blóðkornatalningu fyrir CR eða CRh\*. Ellefu af sjúklingunum 20 (55%) sem náðu CR/CRh\* fengu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. CR/CRh\* var 40,0% (4/10) hjá sjúklingum yngri en 2 ára, 30,0% (6/20) hjá sjúklingum 2 til 6 ára og 25,0% (10/40) hjá sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára. Þrír sjúklingar < 1 árs sem svöruðu ekki fyrri meðferð og höfðu ekki áður fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu fengu eina lotu af BLINCYTO í skammtinum 5-15 µg/m<sup>2</sup>/dag. Enginn af sjúklingunum 3 sem voru < 1 árs náðu CR/CRh\*, 1 sjúklingur hafði framsækinn sjúkdóm (heildarlifun 2,3 mánuðir) og 2 svöruðu ekki meðferðinni (heildarlifun 1,1 mánuðir og 8,7 mánuðir, í

þeirri röð). Tegund aukaverkana sem kom fram hjá ungbörnum var svipuð og hjá öðrum börnum. Sjá töflu 12 varðandi niðurstöður verkunar.

**Tafla 12. Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum < 18 ára með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (MT103-205)**

	<b>N = 70</b>
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> , n (%) [95% CI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh, n (%) [95% CI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Fullkomin MRD svörun fyrir CR /CRh <sup>*c</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh <sup>*</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Miðgildi lifunar án endurkomu <sup>e</sup> (RFS) <sup>e</sup> fyrir CR/CRh <sup>*</sup> [95% CI]	6,8 mánuðir [2,2 til 12,0 mánuðir]
Miðgildi heildarlifunar [95% CI]	7,5 mánuðir [4,0 til 11,8 mánuðir]
Dánartíðni 100 dögum eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu <sup>f</sup>	
n/N (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

<sup>a</sup> CR var skilgreint sem M1 mergur ( $\leq 5\%$  kímfrumur í beinmerg), engin merki um kímfrumur í blóðrás eða sjúkdóm utan beinmergs og fullur bati hefur náðst hvað varðar útlæga blóðkornatalningu (blóðflögur > 100.000/míkrólítra og heildardaufkyrningafjöldi [ANC] > 1.000/míkrólítra) og engin endurkoma innan 28 daga.

<sup>b</sup> CRh<sup>\*</sup> var skilgreint sem M1 mergur ( $\leq 5\%$  kímfrumur í beinmerg), engin merki um kímfrumur í blóðrás eða sjúkdóm utan beinmergs og bati hefur náðst að hluta til hvað varðar útlæga blóðkornatalningu (blóðflögur > 50.000/míkrólítra og heildardaufkyrningafjöldi > 500/míkrólítra) og engin endurkoma innan 28 daga.

<sup>c</sup> Algjör MRD svörun Engin greinanleg merki um hvítblæðisfrumur með PCR eða frumufldæðissjargreiningu.

<sup>d</sup> n1: fjöldi sjúklinga sem náði MRD svörun og viðkomandi sjúkdómshléi; n2: fjöldi sjúklinga sem náði viðkomandi sjúkdómshléi. Einn sjúklingur sem sýndi CR/CRh<sup>\*</sup> svörun var skráður án MRD svörunar þar sem upplýsingar um MRD vantaði.

<sup>e</sup> Bakslag var skilgreint sem blóðmeinafræðilegt bakslag (kímfrumur í beinmerg fleiri en 25% eftir CR) eða bakslag utan beinmergs.

<sup>f</sup> Eingöngu sjúklingar með blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu í CR/CRh<sup>\*</sup> sjúkdómshléi (sem ekki notuðu hvítblæðislyf áður en þeir fóru í blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu) eru teknir með.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf blinatumomabs virðast línuleg á skammtabilinu 5 til 90 míkróg/m<sup>2</sup>/dag (jafngildir u.þ.b. 9-162 míkróg/dag) hjá fullorðnum sjúklingum. Eftir samfelld innrennsli í bláæð náðist jafnvægi á sermisþéttni (Css) innan eins dags og hélst áfram stöðug. Hækkun Css meðalgilda var nokkurn veginn í hlutfalli við skammta á því bili sem prófað var. Við klíníska skammta sem námu 9 míkróg/dag og 28 míkróg/dag við meðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, reyndist meðalgildi (staðalfrávik) Css vera 228 (356) pg/ml og 616 (537) pg/ml, í þessari röð. Lyfjahvörf blinatumomabs hjá sjúklingum með MRD jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði voru svipuð og hjá sjúklingum með eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.

### Dreifing

Áætlað meðal (staðalfrávik) dreifingarrúmmál byggt á lokastigi (V<sub>z</sub>) var 4,35 (2,45) l með samfelldu innrennsli blinatumomabs í bláæð.

### Umbrot

Umbrotsferli blinatumomabs hefur ekki verið lýst. Eins og við á um önnur meðferðarprótein má búast við að blinatumomab brotni niður í lítil peptíð og amínósýrur með efnasundrun.

## Brotthvarf

Áætluð altæk meðal (staðalfrávik) úthreinsun við samfelmt innrennsli í bláæð hjá sjúklingum sem fengu blinatumomab í klínískum rannsóknum var 3,11 (2,98) l/klst. Meðal (staðalfrávik) helmingunartími var 2,10 (1,41) klst. Óverulegt magn af blinatumomabi skildist út í þvagi við klíníska skammta sem prófaðir voru.

## Líkamsyfirborð, kyn og aldur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð til að meta áhrif lýðfræðilegra eiginleika á lyfjahvörf blinatumomabs. Niðurstöður gefa til kynna að aldur (7 mánaða til 80 ára) og kyn hafi ekki áhrif á lyfjahvörf blinatumomabs. Líkamsyfirborð (0,37 til 2,70 m<sup>2</sup>) hefur áhrif á lyfjahvörf blinatumomabs. Hins vegar eru áhrifin óveruleg hjá fullorðnum og mælt er með því að ráðlagður skammtur sé reiknaður út frá líkamsyfirborði hjá börnum.

## Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar lyfjavarfarannsóknir hafa verið gerðar með blinatumomabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjavarfagreiningar sýndu u.þ.b. 2-faldan mun á meðalgildum fyrir úthreinsun blinatumomabs hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar kom í ljós mikill breytileiki á milli sjúklinga (CV% allt að 96,8%), og gildi úthreinsunar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru að mestu á bilinu sem fram kom hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, ekki er búist við að nýrnastarfsemi hafi klínískt marktæk áhrif á niðurstöður.

## Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar lyfjavarfarannsóknir hafa verið gerðar með blinatumomabi hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Grunnildi ALAT og ASAT voru notuð til að meta áhrif skertrar lifrastarfsemi á úthreinsun blinatumomabs. Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að engin tengsl væru á milli ALAT eða ASAT gilda og úthreinsunar blinatumomabs.

## Börn

Lyfjahvörf blinatumomabs virðast línuleg á skammtabilinu 5 til 30 míkrog/m<sup>2</sup>/dag hjá börnum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð. Við ráðlagða 5 og 15 míkrog/m<sup>2</sup>/dagskammta var meðaltalsþéttni (staðalfrávik) við jafnvægi (CSS) 162 (179) og 533 (392) pg/ml, tilgreint í þeirri röð. Áætlað meðaltal (staðalfrávik) dreifingarrúmmáls (V<sub>z</sub>), úthreinsunar (CL) og lokahelmingunartíma (t<sub>1/2,z</sub>) var 3,91 (3,36) l/m<sup>2</sup>; 1,88 (1,90) l/klst./m<sup>2</sup> og 2,19 (1,53) klst., tilgreint í þeirri röð.

Lyfjahvörfum blinatumomabs hjá sjúklingum með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið í fyrsta sinn var lýst með áætluðu meðalgildi (SD) C<sub>ss</sub> við 15 míkrog/m<sup>2</sup>/dag og CL voru 921 (1.010) pg/ml og 0,988 (0,450) l/klst./m<sup>2</sup>, í þeirri röð; mældu gildin eru ekki talin klínískt ólík gildum hjá sjúklingum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð. Ekki var hægt að meta dreifingarrúmmál eða helmingunartíma.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem gerðar voru með blinatumomabi og staðgöngusameind úr músum sýndi fram á þau lyfjafraeðilegu áhrif sem búist var við (þ.m.t. losun frumuboða, fækkun eitilfrumna, eyðingu B-frumna, fækkun T-frumna, fækkun frumna í eitlavel). Þessar breytingar gengu til baka eftir að meðferð var hætt.



Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með blinatumomabi. Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísa/fóstra sem gerð var á músum barst staðgöngusameind úr músum yfir fylgju í takmörkuðu magni (þéttihlutfall í sermi fóstur-móður < 1%) og olli ekki eiturverkunum hjá fósturvísi/fóstri eða vansköpun. Sú B- og T-frumueyðing sem búist var við kom fram hjá ungasfullum músum en blóðmeinafræðileg áhrif voru ekki metin hjá fósturum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta meðferðartengd áhrif á frjósemi. Engin áhrif komu fram á æxlunarfæri karl- eða kvendýra í rannsóknum á eiturverkunum með staðgöngusameind úr músum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Stofn

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)  
Trehalósatvíhýdrat  
Lýsínhýdróklóríð  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)

#### Lausn (stöðugleikaaukandi)

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)  
Lýsínhýdróklóríð  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

#### Órofin hettuglös

5 ár

#### Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2°C – 8°C eða 4 klst. við eða undir 27°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarhorni skal þynna blandaða lausn tafarlaust, nema aðferð við blöndun komi í veg fyrir hættu á örverumengun. Ef þynning fer ekki fram tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand á ábyrgð notanda.

#### Þynnt lausn (tilbúinn innrennslispoki)

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 10 daga við 2°C – 8°C eða 96 klst. við eða undir 27°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota tilbúna innrennslispoka tafarlaust. Ef þeir eru ekki notaðir tafarlaust er geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en sem nemur 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynning hafi verið gerð við gildaðar aðstæður með smitgát.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösín í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskiyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hver BLINCYTO pakkning inniheldur 1 hettuglas af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn og 1 hettuglas af lausn (stöðugleikaaukandi):

- 38,5 míkrogrömm blinatumomab stofn: í hettuglasi (glas af gerð I) með tappa (elastómer gúmmí), innsigli (ál) og smelluloki og
- 10 ml lausn í hettuglas (glas af gerð I) með tappa (elastómer gúmmí), innsigli (ál) og smelluloki.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Undirbúningur að viðhafðri smitgát

Tryggja verður smitgát við undirbúning innrennslis. Undirbúningur BLINCYTO skal fara fram sem hér segir:

- með smitgát af starfsfólki sem hefur hlotið þjálfun samkvæmt reglum um góðar starfsvenjur, einkum við undirbúning lyfja sem gefin eru í æð að viðhafðri smitgát.
- í sóttvarnarskáp með lagflæði (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet) samkvæmt stöðluðum varúðarráðstöfunum fyrir örugga meðhöndlun lyfja sem notuð eru í bláæð.

Mjög mikilvægt er að fylgja nákvæmlega leiðbeiningum um undirbúning og lyfjagjöf sem koma fram í þessum kafla til þess að lágmarka mistök við lyfjagjöf (þ.m.t. vanskömmun og ofskömmun).

### Aðrar leiðbeiningar

- BLINCYTO er samrýmanlegt pólýólefín, díetýlhexýlþalat-fríum PVC (DEHP fríum) eða etýlvínýlasetat (EVA) innrennslispokum/dælusnældum.
- Að loknu innrennslisli skal farga öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Undirbúningur innrennslislyfs, lausnar

Einnig er þessi búnaður nauðsynlegur, en hann fylgir **ekki** með pakkningunni:

- Sæfðar einnota sprautur
- 21-23 víddar nál(ar) (ráðlagt)
- Vatn fyrir stungulyf
- Innrennslispoki með 250 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn;
  - Til þess að lágmarka fjölda flutninga að viðhafðri smitgát skal nota 250 ml áfylltan innrennslispoka. **Skammtar af BLINCYTO eru reiknaðir út byggt á venjulegu umframrúmmáli sem nemur 265 til 275 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.**
  - Notið aðeins pólýólefín, díetýlhexýlþalat-fríar PVC (DEHP-fríar) eða etýlvínýlasetat (EVA) innrennslispoka/dælusnældur.
- Pólýólefín, DEHP-fríar PVC eða EVA slöngur til notkunar í bláæð, með raðtengdri, sæfðri 0,2 míkrometra síu án sóttitavalda og með lágt próteinbindistig.
  - Gangið úr skugga um að slöngur samræmist innrennslisdælunni.

**Blandið BLINCYTO með vatni fyrir stungulyf.** Ekki skal blanda BLINCYTO hettuglös með lausninni (stöðugleikaaukandi).

**Fyllið bláæðarslönguna eingöngu með lausninni í pokanum með ENDANLEGU tilbúnu BLINCYTO innrennslislyfi, lausn.** Fyllið innrennslisslöngu ekki með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

#### *Blöndun BLINCYTO*

1. Ákvarðið fjölda BLINCYTO hettuglasa sem þarf í skammt og tímalengd innrennslis.
2. Notið sprautu til þess að blanda hvert hettuglas af BLINCYTO þykknisstofni með 3 ml af vatni fyrir stungulyf. Beinið vatninu meðfram hliðum BLINCYTO hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða stofninn.
  - **EKKI skal blanda BLINCYTO þykknisstofn með lausninni (stöðugleikaaukandi).**
  - Þegar vatni fyrir stungulyf er bætt við þykknisstofn fæst heildarrúmmálið 3,08 ml sem veitir endanlegan styrk BLINCYTO sem nemur 12,5 míkróg/ml.
3. Snúið innihaldinu varlega til þess að forðast myndun froðu.
  - **Má ekki hrista.**
4. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar meðan á blöndun stendur og áður en innrennslis hefst. Lausnin á að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulleit.
  - **Notið ekki ef lausnin er skýjuð eða ef botnfall kemur fram.**

#### *Undirbúningur BLINCYTO innrennslispoka*

Staðfestið ávísaðan skammt og innrennslitíma fyrir hvern BLINCYTO innrennslispoka. Til að lágmarka mistök, **notið það rúmmál sem tiltekið er í töflum 13 og 14 um blöndun BLINCYTO innrennslispoka.**

- Tafla 13 fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira.
  - Tafla 14 fyrir sjúklinga sem vega minna en 45 kg.
1. Notið áfylltan innrennslispoka með 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem inniheldur yfirleitt heildarmagnið 265 til 275 ml.
  2. Til þess að húða innrennslispokann skal nota sprautu og flytja 5,5 ml af lausninni (stöðugleikaaukandi) að viðhafðri smitgát yfir í innrennslispokann. Blandið innihaldi pokans varlega til þess að forðast myndun froðu. Fargið lausninni (stöðugleikaaukandi) sem eftir er.
  3. Notið sprautu til þess að flytja nauðsynleg rúmmál af blandaðri BLINCYTO lausn í innrennslispokann að viðhafðri smitgát sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og lausnina (stöðugleikaaukandi). Blandið innihaldi pokans varlega til þess að forðast myndun froðu.
    - Sjá töflu 13 fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira hvað varðar tiltekið rúmmál af blönduðu BLINCYTO.
    - Sjá töflu 14 fyrir sjúklinga sem vega minna en 45 kg (skammtur byggður á líkamsyfirborði) hvað varðar tiltekið rúmmál af blönduðu BLINCYTO.
    - Fargið hettuglasinu með ónotuðu BLINCYTO lausninni.
  4. Festið slöngu til notkunar í bláæð að viðhafðri smitgát við innrennslispokann með raðtengdu, sæfðu 0,2 míkrón síunni. Gangið úr skugga um að bláæðarslangan samræmist innrennslisdælunni.
  5. Fjarlægjið loft úr innrennslispokanum. Þetta er einkum mikilvægt þegar verið er að nota innrennslisdælu utan sjúkrahúss.
  6. **Fyllið innrennslisslöngu til notkunar í bláæð aðeins með lausninni í pokanum með ENDANLEGU tilbúnu BLINCYTO innrennslislyfi, lausn.**
  7. Geymið í kæli við 2°C - 8°C ef lyfið er ekki notað tafarlaust.

**Tafla 13 Fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira: magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, lausn (stöðugleikaaukandi), og blönduðu BLINCYTO til að bæta í innrennslispokann**

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>			250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslitíma)</b>			5,5 ml	
<b>Tímalengd innrennslis</b>	<b>Skammtur</b>	<b>Innrennslishraði</b>	<b>Blandað BLINCYTO</b>	
			<b>Rúmmál</b>	<b>Hettuglös</b>
<b>24 klst.</b>	9 míkróg/dag	10 ml/klst.	0,83 ml	1
	28 míkróg/dag	10 ml/klst.	2,6 ml	1
<b>48 klst.</b>	9 míkróg/dag	5 ml/klst.	1,7 ml	1
	28 míkróg/dag	5 ml/klst.	5,2 ml	2
<b>72 klst.</b>	9 míkróg/dag	3,3 ml/klst.	2,5 ml	1
	28 míkróg/dag	3,3 ml/klst.	8 ml	3
<b>96 klst.</b>	9 míkróg/dag	2,5 ml/klst.	3,3 ml	2
	28 míkróg/dag	2,5 ml/klst.	10,7 ml	4

**Tafla 14 Fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira: magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, lausn (stöðugleikaaukandi) og blönduðu BLINCYTO til að bæta í innrennslispokann**

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslitíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslisraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglós
<b>24 klst.</b>	5 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	10 ml/klst.	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
0,4 – 0,49	0,2 ml	1			
<b>24 klst.</b>	15 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	10 ml/klst.	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
0,4 – 0,49	0,59 ml	1			

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt Rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast Rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslishraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>48 klst.</b>	5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	5 ml/klst.	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
<b>48 klst.</b>	15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	5 ml/klst.	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslishraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>72 klst.</b>	5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	3,3 ml/klst.	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
<b>72 klst.</b>	15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	3,3 ml/klst.	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslishraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>96 klst.</b>	5 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	2,5 ml/klst.	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
<b>96 klst.</b>	15 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	2,5 ml/klst.	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
			0,4 – 0,49	2,3 ml	1

BSA = líkamsyfirborð (body surface area)

\*Öryggi við gjöf BLINCYTO fyrir líkamsyfirborð minna en 0,4 m<sup>2</sup> er ekki þekkt.



**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1047/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. nóvember 2015  
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2023

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en til markaðssetningar BLINCYTO kemur eiga Markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og útfærslu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrrkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markmið þessarar fræðsluáætlunar er að upplýsa um mikilvægar hættur í tengslum við BLINCYTO, nánar tiltekið mistök við lyfjagjöf og aukaverkanir á taugakerfi.

Í þeim löndum sem BLINCYTO er markaðssett á markaðsleyfishafi að tryggja að heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að ávísi eða dreifi BLINCYTO sem og sjúklingum/umönnunaraðilum sem nota BLINCYTO verði séð fyrir eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Fræðsluefni fyrir lyfjafræðinga
- Fræðsluefni fyrir hjúkrunarfræðinga
- Fræðsluefni fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- Öryggiskort fyrir sjúkling

**Fræðsluefni fyrir lækna** á að innihalda:

1. Tengill á **samantekt á eiginleikum lyfsins** (SmPC)
2. **Handbók fyrir lækna** á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
  - Áhersla á mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir
  - Lykilupplýsingar um meðferð með BLINCYTO, skammta og lyfjagjöf, lengd sjúkrahúsinnlagnar, hlé á meðferð og/eða varanlega stöðvun meðferðar
  - Beiðni um dreifingu fræðsluefnis til lyfjafræðinga, hjúkrunarfræðinga og sjúklinga/umönnunaraðila
  - Beiðni um ráðgjöf til sjúklinga og dreifingu fræðsluefnis til sjúklinga/umönnunaraðila

#### Mistök við lyfjagjöf

- Lykilupplýsingar um mistök við lyfjagjöf sem hafa komið fyrir með BLINCYTO

#### Aukaverkanir á taugakerfi

- Lykilupplýsingar um aukaverkanir á taugakerfi sem hafa komið fyrir með BLINCYTO og hvernig bregðast á við eiturverkunum á taugar
- Tilmæli um að fylgjast skuli með sjúklingum með tilliti til vísbendinga og einkenna eiturverkana á taugar

#### Ráðgjöf til sjúklings

- Helstu upplýsingar sem skulu koma fram í ráðgjöf til sjúklings, nánar tiltekið eftirfarandi tilmæli til sjúklings:
  - Að þeir aki ekki meðan á meðferð með BLINCYTO stendur

- Hvernig draga má úr hættu á mistökum við lyfjagjöf við notkun innrennslisdælnnar
- Að hafa samband við lækinn/hjúkrunarfræðinginn sem sér um meðferðina ef einkenni frá taugakerfi koma fram eða vandamál með innrennslisdæluna

**Fræðsluefni fyrir lyfjafræðinga á að innihalda:**

1. Tengill á **samantekt á eiginleikum lyfsins** (SmPC)
2. **Handbók fyrir lyfjafræðinga** með eftirfarandi lykilatriðum:
  - Áhersla á mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir
  - Lykilupplýsingar um mistök við lyfjagjöf sem hafa komið fram með BLINCYTO og skömmtun BLINCYTO
  - Lykilupplýsingar um blöndun og undirbúning BLINCYTO innrennslislausnar til notkunar í bláæð, unnið að viðhafðri smitgát

**Fræðsluefni fyrir hjúkrunarfræðinga á að innihalda:**

1. Tengill á **samantekt á eiginleikum lyfsins** (SmPC)
2. **Fræðsluhandbók fyrir hjúkrunarfræðinga** þ.m.t. eftirfarandi lykilatriði:
  - Áhersla á mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir
  - Lýsing á þeim aðferðum við lyfjagjöfsem eru sérstakar fyrir BLINCYTO
  - Lykilupplýsingar um aukaverkanir á taugakerfi, eftirlit með sjúklingi og meðferð fyrstu vísbendinga og einkenna um aukaverkanir á taugakerfi
  - Lykilupplýsingar um mistök við lyfjagjöf sem hafa komið fyrir með BLINCYTO
  - Helstu upplýsingar sem skulu koma fram í ráðgjöf til sjúklinga, nánar tiltekið eftirfarandi tilmæli til sjúklinga:
    - Að þeir aki ekki meðan á meðferð með BLINCYTO stendur
    - Hvernig má draga úr hættu á mistökum við lyfjagjöf við notkun innrennslisdælnnar
    - Að hafa samband við lækinn / hjúkrunarfræðinginn sem sér um meðferðina ef einkenni frá taugakerfi koma fram eða vandamál með innrennslisdæluna

**Fræðsluefni fyrir sjúkling (þ.m.t. umönnunaraðila) á að innihalda:**

1. **Leiðbeiningar fyrir sjúkling** þ.m.t. eftirfarandi lykilatriði:
  - Áhersla á mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir
  - Lýsing á aðferð við lyfjagjöf BLINCYTO og hvernig eigi að draga úr hættu á mistökum við lyfjagjöf við notkun innrennslisdælnnar
  - Lýsing á meginvísbendingum og/eða einkennum aukaverkana frá taugakerfi og mikilvægi þess að láta lækinn sem sér um meðferðina eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef einkenni koma fram
  - Tilmæli þess efnis að sjúklingar aki ekki meðan á meðferð með BLINCYTO stendur
2. Tengill á **fylgiseðilinn**

**Öryggiskort fyrir sjúkling á að innihalda:**

- Viðvörðun til allra lækna sem koma að meðferð sjúklings af hvaða ástæðu sem er, þ.m.t. hugsanlegt bráðaástand um að sjúklingur noti BLINCYTO
- Samskiptaupplýsingar um lækinn sem sér um meðferð með BLINCYTO
- Dagsetning upphafs BLINCYTO meðferðar
- Upplýsingar um hvenær eigi að hafa samband við lækni eða hjúkrunarfræðing
- Áhersla á mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Rannsókn 20150136: Áhorfsrannsókn á öryggi og verkun blinatumomabs, notkun og starfsháttum við meðferð*.	1. ársfjórðungur 2025

\* Þróa þarf rannsóknaráætlunina og leggja hana fyrir PRAC til skoðunar innan tveggja mánaða frá ákvörðun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins.

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Rannsókn 20180130: áhorfsrannsókn til að lýsa betur langtímaáhrifum BLINCYTO, meðal annars með tilliti til þroska, blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og meðferðartengds krabbameins hjá börnum með B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem hafa fengið meðferð með annaðhvort blinatumomab eða krabbameinslyfjameðferð fylgt eftir með ígræðslu*.	4. ársfjórðungur 2038

\* Þróa þarf rannsóknaráætlunina og leggja hana fyrir PRAC til skoðunar innan þriggja mánaða frá ákvörðun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

BLINCYTO 38,5 míkrogrömm stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn blinatumomab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 38,5 míkrogrömm af blinatumomabi.  
Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas 12,5 míkrogrömm/ml af blinatumomabi.

### 3. HJÁLPAFENI

Stofn: sítrónusýrueinhýdrat (E330), trehalósatvíhýdrat, lýsínhýdróklóríð, pólýsorbat 80 (E433) og natríumhýdroxíð.

Lausn (stöðugleikaaukandi): sítrónusýrueinhýdrat (E330), lýsínhýdróklóríð, pólýsorbat 80 (E433), natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn.

1 hettuglas með stofni.

1 hettuglas með lausn (stöðugleikaaukandi). Bætið aðeins í natríumklóríðpoka.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hristið ekki blandaða lausn.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1047/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ STOFNI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

BLINCYTO 38,5 míkrog þykkisstofn  
blinatumomab  
i.v. eftir blöndun og þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ LAUSN (STÖÐUGLEIKAAUKANDI)**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lausn (stöðugleikaaukandi).  
BLINCYTO

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 ml

**6. ANNAÐ**

Bætið aðeins í natríumklóríðpoka.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### BLINCYTO 38,5 míkrogrömm stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn blinatumomab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig afhenda þér eftirfarandi fræðsluefni:
  - Fræðslubækling fyrir sjúklinga og umönnunaraðila, með mikilvægum öryggisupplýsingum sem þú verður að kynna þér áður en þú færð BLINCYTO og meðan á meðferð með BLINCYTO stendur.
  - Öryggiskort fyrir sjúkling með samskiptaupplýsingum um meðferðarteymið þitt og upplýsingum um hvenær eigi að hringja í lækni eða hjúkrunarfræðing. Hafðu öryggiskort fyrir sjúkling alltaf á þér.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um BLINCYTO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BLINCYTO
3. Hvernig nota á BLINCYTO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BLINCYTO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um BLINCYTO og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í BLINCYTO er blinatumomab. Það tilheyrir hópi lyfja sem nefnast æxlishefjandi lyf sem virka gegn krabbameinsfrumum.

BLINCYTO er notað til meðferðar hjá fullorðnum með brátt eitilfrumuhvítblæði. Brátt eitilfrumuhvítblæði er krabbamein í blóði þar sem tiltekna hvítar blóðfrumur, sem nefnast „B-eitilfrumur“, vaxa stjórnlaust. Þetta lyf virkar á þann hátt að það gerir ónæmiskerfinu kleift að ráðast á og eyða þessum afbrigðilegu hvítu blóðfrumum. BLINCYTO er notað þegar brátt eitilfrumuhvítblæði hefur komið til baka eða hefur ekki svarað fyrri meðferð (vísað til sem endurkomið eða þrálátt).

Það er einnig notað hjá fullorðnum sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði þar sem lítill fjöldi krabbameinsfrumna er enn til staðar eftir fyrri meðferð (vísað til sem lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni, MRD).

BLINCYTO er notað til meðferðar hjá börnum ( $\geq 1$  árs), unglíngum og ungmennum með brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL) þegar fyrri meðferðir hafa ekki virkað eða eru hættar að virka.

## 2. Áður en byrjað er að nota BLINCYTO

### Ekki má nota BLINCYTO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir blinatumomabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

**Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en BLINCYTO er notað** ef eitthvað af þessu á við um þig. Ekki er víst að BLINCYTO henti þér:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með taugakvilla, til dæmis titring (eða skjálfta), óeðlilega skynjun, flog, minnistap, ringlun, vistarfiringu, jafnvægisshort eða talerfiðleika. Ef þú ert enn með virka taugakvilla eða –sjúkdóma skaltu láta lækinn vita. Ef hvítblæðið hefur borist í heila og/eða mænu er hugsanlegt að lækinn þurfi að meðhöndla það áður en hægt er að hefja meðferð með BLINCYTO. Lækinn metur taugakerfið og gerir próf áður en ákveðið verður hvort þú eigir að fá BLINCYTO. Hugsanlegt er að lækinn þurfi að fylgjast sérstaklega með þér meðan á meðferð með BLINCYTO stendur.
- ef þú ert með virka sýkingu.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið innrennslistengda aukaverkun eftir notkun BLINCYTO. Einkenni kunna meðal annars að vera öngljóð, roði, þroti í andliti, öndunarferfiðleikar, lágur eða hár blóðþrýstingur.
- ef þú telur að þú þurfir á bólusetningum að halda á næstunni, einnig þær sem nauðsynlegar eru vegna ferða til annarra landa. Sum bóluefni má ekki gefa síðustu tvær vikurnar fyrir, samtímis eða á næstu mánuðunum eftir að þú færð meðferð með BLINCYTO. Lækinn athugar hvort þú ættir að fá bólusetninguna.

**Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust** ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum meðan þú færð BLINCYTO, þar sem nauðsynlegt getur reynst að meðhöndla þær og aðlaga skammtinn:

- ef þú færð flog, átt erfitt með tal eða talar óskýrt, finnur fyrir ringlun og vistarfiringu eða skertu jafnvægi.
- ef þú færð kuldahroll eða -skjálfta, eða þér er heitt, skaltu mæla þig þar sem þú gætir verið með hita. Þetta geta verið einkenni sýkingar.
- ef þú færð aukaverkun meðan á innrennsli stendur, svo sem sundl, yfirliðstílfínningu, ógleði, þroti í andliti, öndunarferfiðleika, öngljóð eða útbrot.
- ef þú færð alvarlega og viðvarandi kviðverki, með ógleði og uppköstum eða án, þar sem það geta verið einkenni alvarlegs og hugsanlega banvæns sjúkdóms sem nefnist brisbólga.

Lækinn eða hjúkrunarfræðingur fylgjast með þér með tilliti til vísbendinga og einkenna þessara aukaverkana.

**Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita** ef þú verður þunguð þegar þú færð BLINCYTO. Lækinn ræðir við þig um varúðarráðstafanir í tengslum við bólusetningar fyrir barnið.

Áður en hver innrennislota af BLINCYTO hefst færðu lyf sem hjálpa til við að draga úr fylgikvilla sem getur reynst lífshættulegur og kallast æxlislysuhelkenni, en hann stafar af efnafræðilegum truflunum í blóðinu vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna. Hugsanlegt er að þú fái einnig lyf sem lækka hita.

Meðan á meðferð stendur, einkum fyrstu dagana eftir að meðferð hefst, er hugsanlegt að þú fái alvarlega lág gildi hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð), alvarlega lág gildi hvítra blóðfrumna ásamt hita (daufkyrningafæð ásamt hita), hækkuð lifrarensím eða hækkaða þvagsýru. Lækinn gerir blóðrannsóknir reglulega til þess að fylgjast með blóðhag meðan á meðferð með BLINCYTO stendur.

## **Börn og unglíngar**

BLINCYTO á ekki að nota handa börnum yngri en 1 árs.

## **Notkun annarra lyfja samhliða BLINCYTO**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

## Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 48 klst. eftir síðustu meðferð. Ræddu við lækninn eða hjúkrunarfræðing um viðeigandi getnaðarvarnir.

## Meðganga

Áhrif BLINCYTO á meðgöngu eru ekki þekkt en út frá verkunarhætti lyfsins gæti BLINCYTO skaðað fóstrið. Þú skalt ekki nota BLINCYTO á meðgöngu nema læknirinn telji að það sé besta lyfið fyrir þig.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með BLINCYTO stendur skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita. Læknirinn ræðir við þig um varúðarráðstafanir í tengslum við bólusetningar fyrir barnið.

## Brjóstgjöf

Þú mátt ekki gefa brjóst á meðan meðferð stendur og í a.m.k. 48 klst. eftir síðustu meðferð. Ekki er þekkt hvort BLINCYTO skilst út í brjóstamjólki en ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking.

## **Akstur og notkun véla**

Ekki aka, nota þungar vélar eða taka þátt í hættulegum athöfnum meðan þú færð BLINCYTO. BLINCYTO getur valdið taugafræðilegum kvillum á borð við sundl, flog, ringlun, truflanir á samhæfingu og jafnvægi.

## **BLINCYTO inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 24 klst. innrennslisgjöf, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á BLINCYTO**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.



## Hvernig BLINCYTO er gefið

Þú færð BLINCYTO í æð (í bláæð) samfelld í 4 vikur með innrennislisdælu (þetta er 1 meðferðarlota). Þú færð síðan 2 vikna hlé þar sem þú færð ekkert innrennsli. Holleggurinn fyrir innrennslið verður fastur á þér allan tímann meðan á meðferðarlota stendur.

BLINCYTO er venjulega gefið í 2 meðferðarlötum ef þú ert með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, eða gefið í 1 meðferðarlota ef þú ert með brátt eitilfrumuhvítblæði með lágmarkseftirstöðvum. Ef þú svarar þessari meðferð, er hugsanlegt að lækningin ákveði að gefa þér allt að 3 viðbótarlotur af meðferð. Sá fjöldi meðferðarlota og skammturinn sem þú færð fer eftir því hvernig þú þolir og svarar BLINCYTO meðferð. Lækningin ræðir við þig um það hversu lengi meðferðin muni standa. Hjá börnum með áhættusamt brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn, verður BLINCYTO gefið í 1 meðferðarlota. Einnig er hugsanlegt að hlé verði gert á meðferð en það fer eftir því hvernig þú þolir BLINCYTO.

Ef þú ert með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð er mælt með því að fyrstu 9 dagana og fyrstu 2 daga annarrar lotu fái þú meðferð á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Ef þú ert með brátt eitilfrumuhvítblæði með lágmarkseftirstöðvum er mælt með því að fyrstu 3 dagana og fyrstu 2 daga næstu meðferðarlota fái þú meðferð á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Hjá börnum með áhættusamt brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn er mælt með því að fyrstu 3 daga meðferðarlota með BLINCYTO fái þú á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Ef þú ert með eða hefur haft taugakvilla er mælt með því að fyrstu 14 dagana fái þú meðferð á sjúkrahúsi eða læknastofu. Lækningin ræðir við þig hvort þú getir haldið meðferð áfram heima eftir fyrstu dvölinni á sjúkrahúsi. Hugsanlegt er að hjúkrunarfræðingur þurfi að skipta um poka meðan á meðferð stendur.

Lækningin ákveður hvenær skipta þurfi um BLINCYTO innrennislispoka, en það getur verið allt frá daglega og upp í það að vera á 4 daga fresti. Innrennislisraðinn kann að vera meiri eða minni eftir því hversu oft er skipt um poka.

## Fyrsta lotan

Ef þú ert með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð og líkamsþyngd þín er 45 kg eða meiri, er ráðlagður upphafsskammtur í fyrstu lotunni 9 míkrógrömm á dag í 1 viku. Lækningin kann síðan að ákveða að auka skammtinn í 28 míkrógrömm á dag í meðferðarvikum 2, 3, og 4.

Ef líkamsþyngd þín er minni en 45 kg, verður ráðlagður upphafsskammtur í fyrstu lotunni reiknaður út frá þyngd þinni og hæð. Lækningin kann síðan að ákveða að auka skammtinn í meðferðarvikum 2, 3, og 4.

Ef þú ert með brátt eitilfrumuhvítblæði með lágmarkseftirstöðvum verður skammturinn af BLINCYTO 28 míkrógrömm á dag í fyrstu lotunni.

Ef þú ert barn með áhættusamt, brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn og líkamsþyngd þín er minni en 45 kg, er ráðlagður upphafsskammtur í 1 meðferðarlota byggður á þyngd þinni og hæð. Ef líkamsþyngd þín er 45 kg eða meiri, verður BLINCYTO skammturinn 28 míkrógrömm á dag alla meðferðarlötu.

## Næstu lotur

Ef lækurinn ákveður að þú eigir að fá fleiri lotur af BLINCYTO og ef líkamsþyngd þín er 45 kg eða meiri, verður dælan stillt á innrennsli með skammti sem nemur 28 míkrógrömmum á dag.

Ef lækurinn ákveður að þú eigir að fá fleiri lotur af BLINCYTO og ef líkamsþyngd þín er minni en 45 kg, verður dælan stillt á innrennsli með skammti sem reiknaður er út frá þyngd þinni og hæð.

## Lyf sem gefin eru fyrir hverja lotu af BLINCYTO

Fyrir meðferð með BLINCYTO færðu önnur lyf (forlyf) sem hjálpa til við að draga úr innrennslistengdum aukaverkunum og öðrum hugsanlegum aukaverkunum. Þau geta m.a. verið barksterar (t.d. dexamethason).

## Holleggur fyrir innrennsli

Ef þú ert með hollegg fyrir innrennsli er mjög mikilvægt að halda svæðinu kringum hollegginn hreinu. Annars gætir þú fengið sýkingu. Lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn sýna þér hvernig meðhöndla skuli svæðið kringum hollegginn.

## Innrennsli dæla og slöngur í bláæð

**Ekki breyta stillingunum á dælunni**, jafnvel þó vandamál komi upp eða viðvörðunarljóð heyrst í dælunni. Ef stillingum dælnnar er breytt getur það valdið of stórum eða of litlum skammti.

Hafðu tafarlaust samband við lækurinn eða hjúkrunarfræðinginn ef:

- vandamál kemur upp í tengslum við dæluna eða viðvörðunarljóð heyrst í dælunni
- innrennislispokinn tæmist áður en komið er að því að skipta um poka
- innrennislisdælan stöðvast óvænt. Ekki reyna að kveikja aftur á dælunni.

Lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggja þér hvernig best sé að haga daglegum störfum í kringum innrennislisdæluna. Hafðu samband við lækurinn eða hjúkrunarfræðinginn ef spurningar vakna.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana kunna að reynast alvarlegar.

**Láttu lækurinn vita tafarlaust** ef þú færð einhverja eða fleiri en eina af eftirfarandi aukaverkunum:

- kuldaþrollur -skjálfti, hiti, hraður hjartsláttur, lækkaður blóðþrýstingur, verkir í vöðvum, þreytutilfinning, hósti, öndunarefðiðleikar, ringlun, roði, þroti eða útferð á svæðinu kringum innrennisslönguna. Þetta kunna að vera merki um sýkingu.
- aukaverkanir frá taugakerfi: titringur (eða skjálfti), ringlun, truflanir á heilastarfsemi (heilakvilli), efðiðleikar við tjáningu (málstol), flog (krampi).
- hiti, þroti, kuldaþrollur, lækkaður eða hækkaður blóðþrýstingur og vökvi í lungum sem getur orðið alvarlegur. Þetta kunna að vera merki um svokallað heilkenni boðfnalosunar.
- ef þú færð alvarlega og viðvarandi kviðverki, með ógleði og uppköstum eða án, þar sem það geta verið einkenni alvarlegs og hugsanlega banvæns sjúkdóms sem nefnist brisbólga.

Meðferð með BLINCYTO getur valdið fækkun tiltekinna hvíttra blóðfrumna með eða án hita (daufkyrningafæð ásamt hita eða daufkyrningafæð) eða leitt til hækkunar kalíums, þvagsýru og fosfats, og lækkunar kalsíums (æxlislýsuheilkenni) í blóði. Lækurinn gerir reglulegar blóðrannsóknir meðan á meðferð með BLINCYTO stendur.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í blóði, svo sem af völdum baktería, veira eða aðrar tegundir sýkinga
- fækkun tiltekinna hvíttra blóðfrumna með eða án hita (daufkyrningafæð (ásamt hita), hvítfrumnafæð), fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun blóðflagna
- hiti, þroti, kuldaþrollur, lækkaður eða hækkaður blóðþrýstingur og vökvi í lungum sem getur reynst alvarlegur (heilkenni boðefnalosunar)
- svefnleysi
- höfuðverkur, titringur (eða skjálfti)
- hraður hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- hósti
- ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, kviðverkur
- útbrot
- bakverkir, verkir í útlimum
- hiti (sótthiti), þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem geta valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum (bjúgur), kuldaþrollur
- lág gildi mótefna sem nefnast immúnóglóbúlín og hjálpa ónæmiskerfinu að ráðast gegn sýkingum (lækkuð immúnóglóbúlín)
- hækkuð lifrarendím (ALT, AST, GGT)
- aukaverkanir tengdar innrennsli, svo sem önghljóð, roði, þroti í andliti, öndunarerfiðleikar, lágur blóðþrýstingur, hár blóðþrýstingur.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- alvarleg sýking sem getur valdið líffærabílun, losti eða reynst banvæn (sýklasótt)
- lungnasýking (lungnabólga)
- sveppasýking
- fjölgun hvíttra blóðfrumna (hvítkornafjölgun), fækkun tiltekinna hvíttra blóðfrumna (eitilfrumnafæð)
- ofnæmisviðbrögð
- fylgikvillar sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð og leiða til hækkunar kalíums, þvagsýru og fosfats í blóði og lækkunar kalsíums í blóði (æxlislýsuheilkenni)
- ringlun, vistarfirring
- truflanir á heilastarfsemi (heilakvilli) á borð við tjáningarerfiðleika (málstol), smástingi í húð (náladofi), flog, erfiðleika við hugsun eða vinnslu hugsana, minniserfiðleika, erfiðleika við stjórnun hreyfinga (hreyfiglöp)
- syfja (svefnhöfgi), dofi, sundl
- taugakvilli sem hefur áhrif á höfuð og háls eins og sjóntruflanir, sigið augnlok og/eða máttlausir vöðvar öðru megin í andlitinu, erfiðleikar við að heyra eða kyngingarerfiðleikar (heilataugaröskun)
- önghljóð eða erfiðleikar við öndun (mæði), öndunarerfiðleikar (öndunarbílun)
- roði
- hósti með slími
- hækkun bilirúbíns í blóði
- beinverkir
- brjóstverkir eða aðrir verkir
- há gildi ákveðinna ensíma, þar með talin blóðensím
- þyngdaraukning

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óhófleg virkjun hvíttra blóðkorna í tengslum við bólgu (traffrumnager með rauðkornaáti)
- bólgnir eitlar (eitlastækkun)

- hiti, þroti, kuldaþrollur, lækkaður eða hækkaður blóðþrýstingur og vökvi í lungum, sem kann að vera alvarlegt og getur reynst banvænt (óeðlilega mikil losun frumuboða)
- kvilli sem veldur því að vökvi lekur úr litlum æðum í líkamanum (háræðalekaheilkenni)
- talerfiðleikar

Aukaverkanir sem komu oftast fyrir hjá unglíngum og börnum eru:

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð), fækkun ákveðinna hvíttra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- hiti (sótthiti)
- viðbrögð sem tengjast innrennslinu sem geta m.a. verið þroti í andliti, lágur blóðþrýstingur, hár blóðþrýstingur (innrennslistengd viðbrögð)
- þyngdaraukning
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á BLINCYTO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

### Órofin hettuglös:

- Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

### Blönduð lausn (BLINCYTO lausn):

- Þegar blönduð lausnin er geymd í kæli verður að nota hana innan 24 klst. Einnig má geyma hettuglösina við herbergishita (allt að 27°C) í allt að 4 klst.

### Þynnt lausn (tilbúinn poki fyrir innrennsli):

Ef skipt er um innrennslistpoka heima við:

- Innrennslistpokar með BLINCYTO innrennslistlyfi, lausn koma í sérstökum umbúðum með kælipakkningum.
  - Opnið ekki pakkninguna.
  - Geymið pakkninguna við stofuhita (allt að 27°C).
  - Setjið pakkninguna hvorki í kæli né látið frjósa.
- Hjúkrunarfræðingurinn opnar pakkninguna og innrennslistpokarnir verða geymdir í kæli fram að innrennslinu.
- Þegar innrennslistpokinn er geymdur í kæli þarf að nota hann innan 10 daga frá undirbúningi.
- Þegar lausnin hefur náð stofuhita (allt að 27°C) verður hún gefin með innrennsli innan 96 klst.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslistagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### BLINCYTO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er blinatumomab. Hvert hettuglas með stofni inniheldur 38,5 míkrógrömm af blinatumomabi. Við blöndun með vatni fyrir stungulyf fæst endanlegur styrkleiki af blinatumomabi 12,5 míkrógrömm/ml.
- Önnur innihaldsefni í stofninum eru sítrónusýrueinhýdrat (E330), trehalósatvíhýdrat, lýsínhýdróklóríð, pólýsorbit 80 (E433) og natríumhýdroxíð.
- Lausnin (stöðugleikaaukandi) inniheldur sítrónusýrueinhýdrat (E330), lýsínhýdróklóríð, pólýsorbit 80 (E433), natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti BLINCYTO og pakkingastærðir

BLINCYTO er stofn fyrir innrennslisþykki, lausn og lausn fyrir innrennslislyf, lausn. Hver pakking af BLINCYTO inniheldur:

- 1 hettuglas úr gleri sem inniheldur hvítan eða beinhvítan stofn.
- 1 hettuglas úr gleri sem inniheldur litlausa eða örlítið gulleita, tæra lausn.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**  
Amgen GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

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

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

**France**  
Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**  
Vistor 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

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

**Norge**  
Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

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

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

**Portugal**  
Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**  
AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**  
Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**  
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

---

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

BLINCYTO innrennslislyf, lausn er gefið sem samfelld innrennsli í bláæð með stöðugum flæðishraða, með innrennslisdælu í allt að 96 klst.

Brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð

Ráðlagður dagsskammtur eftir líkamspýngd. Sjúklingar sem vega 45 kg eða meira fá fastan skammt og hjá sjúklingum sem vega minna en 45 kg er skammturinn reiknaður út frá líkamsyfirborði sjúklingsins (BSA). Sjá ráðlagðan dagsskammt fyrir brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð í töflunni hér fyrir neðan.

Líkamspýngd	Lota 1			Næstu lotur	
	Dagar 1–7	Dagar 8–28	Dagar 29–42	Dagar 1–28	Dagar 29–42
45 kg eða meira ( <i>fastur skammtur</i> )	9 míkróg/dag með samfelldu innrennsli	28 míkróg/dag með samfelldu innrennsli	14 daga meðferðarhlé	28 míkróg/dag með samfelldu innrennsli	14 daga meðferðarhlé
Minna en 45 kg ( <i>skammtur byggður á líkamsyfirborði</i> )	5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag með samfelldu innrennsli ( <i>má ekki fara yfir 9 míkróg/dag</i> )	15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag með samfelldu innrennsli ( <i>má ekki fara yfir 28 míkróg/dag</i> )		15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag með samfelldu innrennsli ( <i>má ekki fara yfir 28 míkróg/dag</i> )	

Börn með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn mega fá 1 meðferðarlotu af BLINCYTO eftir innleiðslumeðferð og 2 umferðir af upprætingarmeðferð með krabbameinslyfjum. Sjá ráðlagðan dagsskammt eftir líkamspýngd hjá börnum með há-áhættu, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið í fyrsta sinn eftir innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum í töflunni hér fyrir neðan.

Ein lota í upprætingarmeðferð	Líkamspýngd 45 kg eða meiri ( <i>fastur skammtur</i> )	Líkamspýngd undir 45 kg ( <i>skammtur byggður á líkamsyfirborði</i> )
Dagar 1-28	28 míkróg/dag	15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag ( <i>má ekki fara yfir 28 míkróg/dag</i> )

Lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni (MRD) jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur af BLINCYTO í hverri 4 vikna meðferðarlotu er 28 míkróg/dag.

Upphafsmagnið (270 ml) er meira en magnið sem gefið er sjúklingnum (240 ml), því að reikna þarf með því magni sem notað er til að fylla bláæðaslönguna og tryggja að sjúklingurinn fái fullan skammt af BLINCYTO.

Gefa skal tilbúna BLINCYTO endanlega innrennslislausn í samræmi við leiðbeiningar á merkimiða úr apótekinu sem er á blönduðum pöknum með einum af eftirfarandi stöðugum innrennslishraða:

- Innrennslishraði sem nemur 10 ml/klst. í 24 klst.
- Innrennslishraði sem nemur 5 ml/klst. í 48 klst.
- Innrennslishraði sem nemur 3,3 ml/klst. í 72 klst.
- Innrennslishraði sem nemur 2,5 ml/klst. í 96 klst.

Læknirinn sem hefur umsjón með meðferð ætti að velja viðeigandi lengd innrennslis með hliðsjón af því hversu oft þarf að skipta um innrennslispoka og þýngdar sjúklings. Fyrirhugaður meðferðarskammtur af BLINCYTO er óbreyttur.

## Undirbúningur að viðhafðri smitgát

Tryggja verður smitgát við undirbúning innrennslis. Undirbúningur BLINCYTO skal fara fram sem hér segir:

- með smitgát af starfsfólki sem hefur hlotið þjálfun samkvæmt reglum um góðar starfsvenjur, einkum við undirbúning lyfja sem gefin eru í æð að viðhafðri smitgát.
- í sóttvarnarskáp með lagflæði (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet) samkvæmt stöðluðum varúðarráðstöfunum fyrir örugga meðhöndlun lyfja sem notuð eru í bláæð.

Mjög mikilvægt er að fylgja nákvæmlega leiðbeiningum um undirbúning og lyfjagjöf sem koma fram í þessum kafla til þess að lágmarka mistök við lyfjagjöf (þ.m.t. vanskömmun og ofskömmun).

## Aðrar leiðbeiningar

- BLINCYTO er samrýmanlegt pólýólefín, díetýlhexýlþalat-fríum PVC (DEHP fríum) eða etýlvínýlasetat (EVA) innrennslispokum/dælusnældum.
- Að loknu innrennslis skal farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## Undirbúningur innrennslislyfs, lausnar

Einnig er þessi búnaður nauðsynlegur, en hann fylgir **ekki** með pakkningunni:

- Sæfðar einnota sprautur
- 21-23 víddar nál(ar) (ráðlagt)
- Vatn fyrir stungulyf
- Innrennslispoki með 250 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn;
  - Til þess að lágmarka fjölda flutninga að viðhafðri smitgát skal nota 250 ml áfylltan innrennslispoka. **Skammtar af BLINCYTO eru reiknaðir út byggt á venjulegu umframmagni sem nemur 265 til 275 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.**
  - Notið aðeins pólýólefín, díetýlhexýlþalat-fríar PVC (DEHP fríar) eða etýlvínýlasetat (EVA) innrennslispoka/dælusnældur.
- Pólýólefín, DEHP fríar PVC eða EVA slöngur til notkunar í bláæð, með raðtengdri, sæfðri 0,2 míkrometra síu án sóttitavalda og með lágt próteinbindistig.
  - Gangið úr skugga um að slöngur samræmist innrennslisdælunni.

**Blandið BLINCYTO með vatni fyrir stungulyf.** Ekki skal blanda BLINCYTO hettuglös með lausninni (stöðugleikaaukandi).

**Fyllið bláæðarslönguna eingöngu með lausninni í pokaum með ENDANLEGU tilbúnu BLINCYTO innrennslislyfi, lausn.** Fyllið innrennslisslöngu ekki með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

## *Blöndun BLINCYTO*

1. Ákvarðið fjölda BLINCYTO hettuglasa sem þarf í skammt og tímalengd innrennslis.
2. Notið sprautu til þess að blanda hvert hettuglas af BLINCYTO þykknisstofni með 3 ml af vatni fyrir stungulyf. Beinið vatninu meðfram hliðum BLINCYTO hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða stofninn.
  - **Ekki skal blanda BLINCYTO þykknisstofn með lausninni (stöðugleikaaukandi).**
  - Þegar vatni fyrir stungulyf er bætt við þykknisstofn fæst heildarrúmmálið 3,08 ml sem veitir endanlegan styrk BLINCYTO sem nemur 12,5 míkrog/ml.
3. Snúið innihaldinu varlega til þess að forðast myndun froðu.
  - **Má ekki hrista.**



4. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar meðan á blöndun stendur og áður en innrennsli hefst. Lausnin á að vera tær eða örflítið óþallýsandi, litlaus eða örflítið gulleit.
- **Notið ekki ef lausnin er skýjuð eða ef botnfall kemur fram.**

#### Undirbúningur BLINCYTO innrennslispoka

Staðfestið ávísaðan skammt og innrennslistíma fyrir hvern BLINCYTO innrennslispoka. Til að lágmarka mistök, **notið það rúmmál sem tiltekið er í töflum 1 og 2 um blöndun BLINCYTO innrennslispoka.**

- Tafla 1 fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira
  - Tafla 2 fyrir sjúklinga sem vega minna en 45 kg
1. Notið áfylltan innrennslispoka með 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem inniheldur yfirleitt heildarmagnið 265 til 275 ml.
  2. Til þess að húða innrennslispokann skal nota sprautu og flytja 5,5 ml af lausninni (stöðugleikaaukandi) að viðhafðri smitgát yfir í innrennslispokann. Blandið innihaldi pokans varlega til þess að forðast myndun froðu. Fargið lausninni (stöðugleikaaukandi) sem eftir er.
  3. Notið sprautu til þess að flytja nauðsynlegt rúmmál af blandaðri BLINCYTO lausn í innrennslispokann að viðhafðri smitgát sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn og lausnina (stöðugleikaaukandi). Blandið innihaldi pokans varlega til þess að forðast myndun froðu.
    - Sjá töflu 1 fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira hvað varðar tiltekið rúmmál af blönduðu BLINCYTO.
    - Sjá töflu 2 fyrir sjúklinga sem vega minna en 45 kg (skammtur byggður á líkamsyfirborði) hvað varðar tiltekið rúmmál af blönduðu BLINCYTO.
    - Fargið hettuglasinu með ónotuðu BLINCYTO lausninni.
  4. Festið slöngu til notkunar í bláæð að viðhafðri smitgát við innrennslispokann með raðtengdu, sæfðu 0,2 míkrón síunni. Gangið úr skugga um að bláæðarslangan samræmist innrennslisdælunni.
  5. Fjarlægið loft úr innrennslispokanum. Þetta er einkum mikilvægt þegar verið er að nota innrennslisdælu utan sjúkrahúss.
  6. **Fyllið innrennslislöngu til notkunar í bláæð aðeins með lausninni í pokanum með ENDANLEGU tíbúnu BLINCYTO innrennslislyfi, lausn.**
  7. Geymið í kæli við 2°C - 8°C ef lyfið er ekki notað tafarlaust.

**Tafla 1. Fyrir sjúklinga sem vega 45 kg eða meira: magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, lausn (stöðugleikaaukandi) og blönduðu BLINCYTO til að bæta í innrennslispokann**

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>			250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>			5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslis hraði	Blandað BLINCYTO	
			Rúmmál	Hettuglós
24 klst.	9 míkróg/dag	10 ml/klst.	0,83 ml	1
	28 míkróg/dag	10 ml/klst.	2,6 ml	1
48 klst.	9 míkróg/dag	5 ml/klst.	1,7 ml	1
	28 míkróg/dag	5 ml/klst.	5,2 ml	2
72 klst.	9 míkróg/dag	3,3 ml/klst.	2,5 ml	1
	28 míkróg/dag	3,3 ml/klst.	8 ml	3

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>		250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)		
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>		5,5 ml		
<b>96 klst.</b>	9 míkróg/dag	2,5 ml/klst.	3,3 ml	2
	28 míkróg/dag	2,5 ml/klst.	10,7 ml	4

**Tafla 2. Fyrir sjúklinga sem vega minna en 45 kg: magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, lausn (stöðugleikaaukandi), og blönduðu BLINCYTO til að bæta í innrennslistíma**

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>		250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)			
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>		5,5 ml			
<b>Tímalengd innrennslis</b>	<b>Skammtur</b>	<b>Innrennslishraði</b>	<b>BSA (m<sup>2</sup>)*</b>	<b>Blandað BLINCYTO</b>	
				<b>Rúmmál</b>	<b>Hettuglös</b>
<b>24 klst.</b>	5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	10 ml/klst.	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslishraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>24 klst.</b>	15 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	10 ml/klst.	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
<b>48 klst.</b>	5 míkróg/m <sup>2</sup> /dag	5 ml/klst.	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslishraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>48 klst.</b>	15 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	5 ml/klst.	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1
<b>72 klst.</b>	5 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	3,3 ml/klst.	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslishraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>72 klst.</b>	15 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	3,3 ml/klst.	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1
<b>96 klst.</b>	5 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	2,5 ml/klst.	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1

<b>Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (upphafs Rúmmál)</b>				250 ml (venjulegt rúmmál með umframmagni er 265 til 275 ml)	
<b>Lausn (stöðugleikaaukandi) (fast rúmmál fyrir 24, 48, 72 og 96-klst. innrennslistíma)</b>				5,5 ml	
Tímalengd innrennslis	Skammtur	Innrennslis hraði	BSA (m <sup>2</sup> )*	Blandað BLINCYTO	
				Rúmmál	Hettuglös
<b>96 klst.</b>	15 míkrog/m <sup>2</sup> /dag	2,5 ml/klst.	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
0,4 – 0,49	2,3 ml	1			

BSA = líkamsyfirborð (body surface area)

\*Öryggi við gjöf BLINCYTO fyrir líkamsyfirborð minna en 0,4 m<sup>2</sup> er ekki þekkt.

Upplýsingar um lyfjagjöf, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins.

### Lyfjagjöf

**Mikilvægt: Skolið ekki BLINCYTO innrennslislönguna, einkum þegar skipt er um innrennslispoka. Skulun þegar skipt er um poka eða eftir að innrennslis er lokið getur valdið ofskömmun og meðfylgjandi fylgikvillum. Við notkun á fjölrása bláæðalegg, skal gefa BLINCYTO innrennslis með sérstakri slöngu.**

BLINCYTO innrennslislyf, lausn er gefið sem samfelld innrennslis í bláæð með stöðugum flæðishraða, með innrennslisdælu í allt að 96 klst.

BLINCYTO innrennslislyf, lausn þarf að gefa með slöngu í bláæð sem felur í sér raðtengda, sæfða 0,2 míkrometra síu án sótthitavalda og með lágt próteinbindistig.

Heilbrigðisstarfsmaður þarf að skipta um innrennslispokann a.m.k. á 96 klst. fresti til að gæta smitgátar.

### Geymsluskilyrði og geymsluþol

*Órofin hettuglös:*

5 ár (2°C – 8°C)

*Blönduð lausn:*

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2°C – 8°C eða 4 klst. við eða undir 27°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarhorni skal þynna blandaða lausn tafarlaust, nema aðferð við blöndun komi í veg fyrir hættu á örverumengun. Ef þynning fer ekki fram tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand á ábyrgð notanda.

*Þynnt lausn (tilbúinn innrennslispoki)*

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 10 daga við 2°C – 8°C eða 96 klst. við eða undir 27°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota tilbúna innrennslispoka tafarlaust. Ef þeir eru ekki notaðir tafarlaust er geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en sem nemur 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynning hafi verið gerð við gildaðar aðstæður með smitgát.