

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BLINCYTO 38,5 microgram poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met poeder bevat 38,5 microgram blinatumomab.

Reconstitutie met water voor injecties resulteert in een finale blinatumomabconcentratie van 12,5 microgram/ml.

Blinatumomab wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie.

BLINCYTO-poeder (poeder voor concentraat): wit tot gebroken wit poeder.

Oplossing (stabilisator): kleurloze tot gelige, heldere oplossing met een pH van 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BLINCYTO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met CD19-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL). Patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve precursor B-cel ALL moeten zonder succes zijn behandeld met ten minste 2 tyrosinekinaseremmers (TKI's) en geen alternatieve behandelingsmogelijkheden hebben.

BLINCYTO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met Philadelphia-chromosoom-negatieve, CD19-positieve precursor B-cel ALL, in eerste of tweede complete remissie, met minimale restziekte (MRD) groter dan of gelijk aan 0,1%.

BLINCYTO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van pediatrische patiënten van 1 jaar of ouder met Philadelphia-chromosoom-negatieve, CD19-positieve precursor B-cel ALL, die refractair of recidief is na minimaal twee eerdere behandelingen of die recidief is na een eerdere allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.

BLINCYTO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van pediatrische patiënten van 1 jaar of ouder met hoog-risico eerste recidief Philadelphia-chromosoom-negatieve, CD19-positieve precursor B-cel ALL als onderdeel van de consolidatietherapie (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient te worden ingesteld onder begeleiding en toezicht van artsen met ervaring op het gebied van de behandeling van hematologische maligniteiten. Aan patiënten die worden behandeld met BLINCYTO moet de informatiebrochure voor patiënten en verzorgers en de patiëntenkaart worden gegeven.

Voor de behandeling van recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL wordt ziekenhuisopname aanbevolen bij instelling van de behandeling gedurende minimaal de eerste 9 dagen van de eerste cyclus en de eerste 2 dagen van de tweede cyclus.

Voor de behandeling van Philadelphia-chromosoom-negatieve, MRD-positieve precursor B-cel ALL wordt ziekenhuisopname aanbevolen bij instelling van de behandeling gedurende minimaal de eerste 3 dagen van de eerste cyclus en de eerste 2 dagen van de daaropvolgende cycli.

Voor pediatrische patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL wordt ziekenhuisopname aanbevolen gedurende minimaal de eerste 3 dagen van de cyclus.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante pathologie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4) wordt ziekenhuisopname aanbevolen gedurende minimaal de eerste 14 dagen van de eerste cyclus. Ziekenhuisopname wordt aanbevolen gedurende minimaal de eerste 2 dagen van de tweede cyclus en klinische beoordeling dient gebaseerd te zijn op de tolerantie voor BLINCYTO tijdens de eerste cyclus. Voorzichtigheid is geboden aangezien gevallen zijn waargenomen van laat optreden van eerste neurologische voorvallen.

Bij de start van alle daaropvolgende cycli en bij hervatting (bijv. als de behandeling gedurende 4 uur of langer onderbroken is geweest) wordt toezicht door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of ziekenhuisopname aanbevolen.

Dosering

Recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL

Patiënten met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL mogen 2 behandelingscycli ondergaan. Eén afzonderlijke behandelingscyclus bestaat uit een continue infusie gedurende 28 dagen (4 weken). Tussen opeenvolgende behandelingscycli is er een behandelingsvrij interval van 14 dagen (2 weken).

Patiënten bij wie na 2 behandelingscycli een complete remissie (CR/CRh*) is bereikt, mogen tot 3 extra cycli consolidatiebehandeling met BLINCYTO ondergaan. Dit geschiedt op basis van de beoordeling van de baten en risico's voor iedere individuele patiënt.

De aanbevolen dagelijkse dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht (zie tabel 1). Patiënten die 45 kg of meer wegen, ontvangen een vaste dagelijkse dosis en voor patiënten die minder dan 45 kg wegen, wordt de dagelijkse dosis berekend aan de hand van het lichaamsoppervlak (BSA) van de patiënt.

Tabel 1. Aanbevolen dosering BLINCYTO voor recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL

| Lichaamsgewicht | Cyclus 1 | | | Daaropvolgende cycli | |
|--|--|--|--|--|--|
| | Dag 1-7 | Dag 8-28 | Dag 29-42 | Dag 1-28 | Dag 29-42 |
| 45 kg of meer (vaste dosering) | 9 mcg/dag via continue infusie | 28 mcg/dag via continue infusie | Behandelingsvrij interval van 14 dagen | 28 mcg/dag via continue infusie | Behandelingsvrij interval van 14 dagen |
| Minder dan 45 kg (op BSA gebaseerde dosering) | 5 mcg/m ² /dag via continue infusie (mag 9 mcg/dag niet overschrijden) | 15 mcg/m ² /dag via continue infusie (mag 28 mcg/dag niet overschrijden) | | 15 mcg/m ² /dag via continue infusie (mag 28 mcg/dag niet overschrijden) | |

Hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL

Pediatische patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL mogen 1 behandelingscyclus met BLINCYTO ondergaan na inductie en 2 cycli consolidatiechemotherapie. Eén afzonderlijke behandelingscyclus bestaat uit een continue infusie gedurende 28 dagen (4 weken). Zie tabel 2 voor de aanbevolen dagelijkse dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht voor pediatische patiënten.

Tabel 2. Aanbevolen dosering BLINCYTO voor pediatische patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL na inductiechemotherapie

| Eén consolidatiecyclus | Lichaamsgewicht 45 kg of meer (vaste dosering) | Lichaamsgewicht minder dan 45 kg (op BSA gebaseerde dosering) |
|------------------------|---|---|
| Dag 1-28 | 28 mcg/dag | 15 mcg/m ² /dag (mag 28 mcg/dag niet overschrijden) |

Aanbevelingen voor premedicatie en aanvullende medicatie

Bij volwassen patiënten moet er 1 uur voorafgaand aan de start van elke behandelingscyclus met BLINCYTO 20 mg dexamethason intraveneus worden toegediend.

Bij pediatische patiënten moet er 6 tot 12 uur voorafgaand aan de start met BLINCYTO (cyclus 1, dag 1) 10 mg/m² (niet meer dan 20 mg) dexamethason oraal of intraveneus worden toegediend. Dit moet worden gevolgd door 5 mg/m² dexamethason oraal of intraveneus binnen 30 minuten voorafgaand aan de start van BLINCYTO (cyclus 1, dag 1).

Gebruik van antipyretica (bijv. paracetamol) wordt aanbevolen om pyrexie gedurende de eerste 48 uur van elke behandelingscyclus te verminderen.

Voorafgaand aan en tijdens behandeling met BLINCYTO wordt profylactische intrathecale chemotherapie aanbevolen ter preventie van recidief ALL in het centraal zenuwstelsel.

Voorbehandeling voor patiënten met een hoge tumorlast

Behandel patiënten met $\geq 50\%$ leukemische blasten in het beenmerg of > 15.000 leukemische blasten per microliter perifeer bloed met dexamethason (niet meer dan 24 mg/dag).

MRD-positieve precursor B-cel ALL

Wanneer het gebruik van BLINCYTO wordt overwogen als behandeling voor Philadelphia-chromosoom-negatieve, MRD-positieve precursor B-cel ALL, moet kwantificeerbare MRD worden bevestigd met een gevalideerd assay met minimale gevoeligheid van 10^{-4} (zie rubriek 5.1). Klinische MRD-testen, ongeacht de techniek, moeten worden uitgevoerd door een gekwalificeerd laboratorium dat bekend is met de techniek en de gevestigde technische richtlijnen opvolgt.

Patiënten mogen 1 cyclus inductiebehandeling ondergaan, gevolgd door maximaal 3 extra cycli consolidatiebehandeling met BLINCYTO. Eén afzonderlijke inductie- of consolidatiebehandelingscyclus met BLINCYTO bestaat uit een continue intraveneuze infusie gedurende 28 dagen (4 weken), gevolgd door een behandelingsvrij interval van 14 dagen (2 weken) (42 dagen in totaal). De meerderheid van de patiënten met een respons op blinatumomab bereikt een respons na 1 cyclus (zie rubriek 5.1). Daarom moeten de baten en de risico's van doorgaan met de behandeling bij patiënten die geen hematologische en/of klinische verbetering laten zien na 1 behandelingscyclus door de behandelend arts worden beoordeeld.

Aanbevolen dosering (voor patiënten die minimaal 45 kg wegen):

| Behandelingscyclus/-cycli | |
|----------------------------------|--|
| Inductiecyclus 1 | |
| Dag 1-28 | Dag 29-42 |
| 28 mcg/dag | Behandelingsvrij interval van 14 dagen |
| Consolidatiecycli 2-4 | |
| Dag 1-28 | Dag 29-42 |
| 28 mcg/dag | Behandelingsvrij interval van 14 dagen |

Aanbevelingen voor premedicatie en aanvullende medicatie

Er moet 1 uur voorafgaand aan de start van elke behandelingscyclus met BLINCYTO 100 mg prednison of equivalent (bijv. dexamethason 16 mg) intraveneus worden toegediend.

Gebruik van antipyretica (bijv. paracetamol) wordt aanbevolen om pyrexie gedurende de eerste 48 uur van elke behandelingscyclus te verminderen.

Voorafgaand aan en tijdens behandeling met BLINCYTO wordt profylactische intrathecale chemotherapie aanbevolen ter preventie van recidief ALL in het centraal zenuwstelsel.

Dosisaanpassingen

Voor patiënten met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL en patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve, MRD-positieve precursor B-cel ALL die BLINCYTO ontvangen, moet overwogen worden om behandeling met BLINCYTO te onderbreken of te staken in geval van de volgende ernstige (graad 3) of levensbedreigende (graad 4) toxiciteiten (zie rubriek 4.4): cytokineafgiftesyndroom, tumorlysisyndroom, neurologische toxiciteit, verhoogde leverenzymwaarden en andere klinisch relevante toxiciteiten.

Als de onderbreking van de behandeling na het optreden van een bijwerking niet langer dan 7 dagen duurt, hervat dan dezelfde cyclus tot een totaal van 28 infusiedagen, inclusief de dagen voor en na de onderbreking van die cyclus. Als de onderbreking als gevolg van een bijwerking langer duurt dan 7 dagen, start dan een nieuwe cyclus. Als het langer dan 14 dagen duurt voordat de toxiciteit is verdwenen, staak dan de behandeling met BLINCYTO permanent, tenzij anders vermeld in de onderstaande tabel.

| Toxiciteit | Graad* | Handelingswijze voor patiënten die 45 kg of meer wegen | Handelingswijze voor patiënten die minder dan 45 kg wegen |
|---|---------------|---|--|
| Cytokineaf-giftesyndroom, tumorlysis-syndroom | Graad 3 | BLINCYTO onderbreken tot herstel, dan BLINCYTO hervatten met 9 mcg/dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 28 mcg/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. | BLINCYTO onderbreken tot herstel, dan BLINCYTO hervatten met 5 mcg/m ² /dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 15 mcg/m ² /dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. |
| | Graad 4 | BLINCYTO permanent staken. | BLINCYTO permanent staken. |
| Neurologische toxiciteit | Convulsies | BLINCYTO permanent staken bij meer dan één convulsie. | BLINCYTO permanent staken bij meer dan één convulsie. |
| | Graad 3 | BLINCYTO onderbreken tot verbetering tot ten hoogste graad 1 (licht) gedurende minstens 3 dagen, dan BLINCYTO hervatten met 9 mcg/dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 28 mcg/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. Voor hervatting voorbehandelen met een dosis van 24 mg dexamethason. Vervolgens dexamethason stapsgewijs en verspreid over 4 dagen verlagen. BLINCYTO permanent staken als de toxiciteit optrad bij 9 mcg/dag of als het langer dan 7 dagen duurt voordat deze verdwijnt. | BLINCYTO onderbreken tot verbetering tot ten hoogste graad 1 (licht) gedurende minstens 3 dagen, dan BLINCYTO hervatten met 5 mcg/m ² /dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 15 mcg/m ² /dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. BLINCYTO permanent staken als de toxiciteit optrad bij 5 mcg/m ² /dag of als het langer dan 7 dagen duurt voordat deze verdwijnt. |
| | Graad 4 | BLINCYTO permanent staken. | BLINCYTO permanent staken. |
| Verhoogde leverenzym-waarden | Graad 3 | Indien klinisch relevant, BLINCYTO onderbreken tot verbetering tot ten hoogste graad 1 (licht), dan BLINCYTO hervatten met 9 mcg/dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 28 mcg/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. | Indien klinisch relevant, BLINCYTO onderbreken tot verbetering tot ten hoogste graad 1 (licht), dan BLINCYTO hervatten met 5 mcg/m ² /dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 15 mcg/m ² /dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. |
| | Graad 4 | Overwegen om BLINCYTO permanent te staken. | Overwegen om BLINCYTO permanent te staken. |
| Overige klinisch relevante bijwerkingen (naar oordeel van de behandelende arts) | Graad 3 | BLINCYTO onderbreken tot verbetering tot ten hoogste graad 1 (licht), dan BLINCYTO hervatten met 9 mcg/dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 28 mcg/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. | BLINCYTO onderbreken tot verbetering tot ten hoogste graad 1 (licht), dan BLINCYTO hervatten met 5 mcg/m ² /dag. Dosering na 7 dagen verhogen tot 15 mcg/m ² /dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. |
| | Graad 4 | Overwegen om BLINCYTO permanent te staken. | Overwegen om BLINCYTO permanent te staken. |

* Op basis van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het NCI, versie 4.0. Graad 3 is ernstig en graad 4 is levensbedreigend.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor oudere patiënten (≥ 65 jaar), zie rubriek 5.1. Er is beperkte ervaring met BLINCYTO bij patiënten ≥ 75 jaar.

Verminderde nierfunctie

Op basis van farmacokinetische analyses is er geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Op basis van farmacokinetische analyses wordt geen effect verwacht van blootstelling aan blinatumomab op de baseline leverfunctie en is er geen aanpassing van de startdosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO bij kinderen van < 1 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens bekend voor kinderen van < 7 maanden. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn voor kinderen, worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

BLINCYTO is voor intraveneus gebruik.

Voor instructies over hantering en bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Dien BLINCYTO toe met een infuuspomp als continue intraveneuze infusie met een constante infusiesnelheid gedurende maximaal 96 uur. De pomp moet programmeerbaar en vergrendelbaar zijn, geen elastomeren bevatten en over een alarm beschikken.

Het startvolume (270 ml) is hoger dan het aan de patiënt toegediende volume (240 ml) ter compensatie van het primen van de infuuslijn en om te garanderen dat de patiënt de volledige dosis BLINCYTO krijgt.

Infundeer de bereide finale BLINCYTO-oplossing voor infusie volgens de instructies op het etiket op de geprepareerde infuuszak bij een van de volgende constante infusiesnelheden:

- een infusiesnelheid van 10 ml/u gedurende 24 uur
- een infusiesnelheid van 5 ml/u gedurende 48 uur
- een infusiesnelheid van 3,3 ml/u gedurende 72 uur
- een infusiesnelheid van 2,5 ml/u gedurende 96 uur

Dien de bereide finale BLINCYTO-oplossing voor infusie toe via een intraveneuze lijn die een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micrometer) bevat.

Belangrijke opmerking: spoel de BLINCYTO-infuuslijn niet, met name bij het wisselen van de infuuszakken. Spoelen tijdens het wisselen van de infuuszakken of bij voltooiing van de infusie kan leiden tot overmatige dosering en bijbehorende complicaties. Bij toediening via een multi-lumen veneuze katheter moet BLINCYTO via een apart lumen worden geïnfundeerd.

De infusieduur wordt bepaald door de behandelende arts, met inachtneming van de frequentie waarmee de infuuszak verwisseld moet worden en het gewicht van de patiënt. De beoogde therapeutische dosis BLINCYTO die wordt toegediend, verandert niet.

Verwisselen van de infuuszak

Om redenen van steriliteit moet de infuuszak minstens elke 96 uur door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden verwisseld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Neurologische voorvallen

Er zijn neurologische voorvallen waargenomen, waaronder voorvallen met een dodelijke afloop. Neurologische voorvallen van graad 3 (CTCAE versie 4.0) of hoger (ernstig of levensbedreigend) na de initiatie van de toediening van blinatumomab waren onder andere encefalopathie, toevallen, spraakstoornissen, bewustzijnsstoornissen, verwardheid en desoriëntatie, alsook coördinatie- en evenwichtsstoornissen. De mediane tijd tot het eerste voorval bij patiënten die last hadden van neurologische voorvallen was binnen de eerste 2 weken van de behandeling. Het merendeel van de voorvallen was van voorbijgaande aard na onderbreking van de behandeling en leidde zelden tot het staken van de behandeling met BLINCYTO.

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor ernstige neurologische voorvallen zoals een cognitieve stoornis, encefalopathie en verwardheid.

Patiënten met neurologische klachten en verschijnselen in de anamnese (zoals duizeligheid, hypo-esthesie, hyporeflexie, tremor, dysesthesie, paresthesie en geheugenstoornis) vertoonden een hoger percentage neurologische voorvallen (zoals tremor, duizeligheid, verwardheid, encefalopathie en ataxie). De mediane tijd tot het eerste neurologische voorval bij deze patiënten was binnen de eerste behandelingscyclus.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met eerder doorgemaakte of bestaande, klinische relevante aandoeningen van het CZS (bijv. epilepsie, toevallen, parese, afasie, cerebrovasculair accident, ernstig hersenletsel, dementie, de ziekte van Parkinson, cerebellaire aandoening, organisch hersensyndroom en psychose), aangezien deze werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Er bestaat mogelijk een hoger risico op neurologische voorvallen in deze populatie. De mogelijke voordelen van behandeling moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op neurologische voorvallen en er moet uiterste voorzichtigheid worden betracht bij toediening van BLINCYTO aan deze patiënten.

Er is beperkte ervaring met blinatumomab bij patiënten met gedocumenteerde, actieve ALL in het CZS of in de liquor cerebrospinalis (CSF). Er zijn echter in klinische onderzoeken patiënten met blinatumomab behandeld nadat de CSF is ontdaan van de blasten met op het CZS gerichte therapie (zoals intrathecale chemotherapie). Behandeling met BLINCYTO kan daarom worden ingesteld op het moment dat er in de CSF geen blasten meer aanwezig zijn.

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan instelling van de behandeling met BLINCYTO bij patiënten een neurologisch onderzoek uit te voeren en om patiënten klinisch te monitoren op klachten en verschijnselen van neurologische voorvallen (bijv. met een schrijffest). Voor de behandeling van dergelijke klachten en verschijnselen kan het noodzakelijk zijn de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of permanent te staken (zie rubriek 4.2). In geval van een toeval wordt secundaire profylaxe met een geschikt anti-epilepticum (bijv. levetiracetam) aanbevolen.

Infecties

Bij patiënten onder behandeling met blinatumomab zijn ernstige infecties waargenomen, waaronder sepsis, pneumonie, bacteriëmie, opportunistische infecties en infecties op de katheterplaats, waarvan sommige levensbedreigend of fataal. Bij volwassen patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-score) van 2 bij baseline was sprake van een hogere incidentie van ernstige infecties in vergelijking met patiënten met een ECOG-score van < 2. Er is beperkte ervaring met BLINCYTO bij patiënten met een actieve, niet onder controle gebrachte infectie.

Patiënten onder behandeling met BLINCYTO moeten klinisch gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van infectie en dienen in voorkomende gevallen passend behandeld te worden. Voor de behandeling van infecties kan het noodzakelijk zijn de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of te staken (zie rubriek 4.2).

Cytokineafgiftesyndroom en infusiereacties

Er is bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO melding gemaakt van cytokineafgiftesyndroom (CRS), dat levensbedreigend of fataal (graad ≥ 4) kan zijn (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen die kunnen duiden op CRS waren onder andere pyrexie, asthenie, hoofdpijn, hypotensie, verhoogd totaal bilirubinegehalte en misselijkheid; soms leidden deze voorvallen tot staking van de behandeling met BLINCYTO. De mediane tijd tot het optreden van een geval van CRS was 2 dagen. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van een dergelijk voorval.

CRS gaat vaak gepaard met gedissemineerde intravasale bloedstolling (DIC) en capillaireleksyndroom (CLS, bijv. hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie) (zie rubriek 4.8). Patiënten met capillaireleksyndroom moeten onmiddellijk worden behandeld.

Soms is in het kader van CRS melding gemaakt van hemofagocytair histiocytose/macrofaagactivatiesyndroom (MAS).

Infusiereacties kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS (zie rubriek 4.8). De infusiereacties traden doorgaans snel op, binnen 48 uur na het begin van de infusie. Sommige patiënten meldden echter uitgestelde infusiereacties of infusiereacties in latere cycli. Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op infusiereacties, in het bijzonder aan het begin van de eerste en de tweede behandelingscyclus, en in voorkomende gevallen passend behandeld worden. Gebruik van antipyretica (bijv. paracetamol) wordt aanbevolen om pyrexie gedurende de eerste 48 uur van elke cyclus te helpen verminderen. Om het risico op CRS te beperken, is het belangrijk om BLINCYTO te starten (cyclus 1, dag 1-7) met de aanbevolen startdoseringsvermelding in rubriek 4.2.

Voor de behandeling van dergelijke voorvallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of te staken (zie rubriek 4.2).

Tumorlyssyndroom

Er is bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO tumorlyssyndroom (TLS) waargenomen, dat levensbedreigend of fataal (graad ≥ 4) kan zijn.

Er moeten ter preventie en behandeling van TLS tijdens de behandeling met BLINCYTO passende profylactische maatregelen worden getroffen, waaronder agressieve hydratatie en behandeling van hyperurikemie (zoals allopurinol of rasburicase), in het bijzonder bij patiënten met een hoog aantal leukocyten in het bloed of een hoge tumorlast. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van TLS, inclusief controle van de nierfunctie en vochtbalans gedurende de eerste 48 uur na de eerste infusie. In klinische onderzoeken was bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie sprake van een verhoogde incidentie van TLS, in vergelijking met patiënten met een licht verminderde of normale nierfunctie. Voor de behandeling van dergelijke voorvallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of te staken (zie rubriek 4.2).

Neutropenie en febrile neutropenie

Er zijn bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO neutropenie en febrile neutropenie waargenomen, waaronder levensbedreigende gevallen. Gedurende de infusie van BLINCYTO moeten laboratoriumparameters (waaronder, maar niet beperkt tot, het aantal witte bloedcellen en het absolute aantal neutrofielen) regelmatig worden gecontroleerd, in het bijzonder gedurende de eerste 9 dagen van de eerste cyclus, en afwijkingen passend worden behandeld.

Verhoogde leverenzymwaarden

Behandeling met BLINCYTO is in verband gebracht met voorbijgaande verhogingen van de leverenzymwaarden. Het merendeel van deze voorvallen werd waargenomen in de eerste week na instelling van de behandeling en het was niet noodzakelijk om de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of te staken (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand aan de start en tijdens de behandeling met BLINCYTO dienen de waarden van alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), gammaglutamyltranspeptidase (GGTP) en totaal bilirubine in het bloed te worden gecontroleerd, in het bijzonder gedurende de eerste 48 uur van de eerste 2 cycli. Voor de behandeling van dergelijke voorvallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of te staken (zie rubriek 4.2).

Pancreatitis

Er is bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO in klinische onderzoeken en nadat het in de handel is gebracht, melding gemaakt van levensbedreigende of fatale pancreatitis. Behandeling met hoge dosis corticosteroiden kan in sommige gevallen hebben bijgedragen tot de pancreatitis.

Patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van pancreatitis. Patiëntonderzoek kan lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek van serumamylase en serumlipase en beeldvormend onderzoek van het abdomen, zoals echo en andere passende diagnostische maatregelen omvatten. Voor de behandeling van pancreatitis kan het noodzakelijk zijn de behandeling met BLINCYTO tijdelijk te onderbreken of te staken (zie rubriek 4.2).

Leuko-encefalopathie, met inbegrip van progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Er zijn bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO op MRI-scans van de hersenen veranderingen waargenomen die duiden op leuko-encefalopathie, in het bijzonder bij patiënten die voorheen werden behandeld met craniale bestraling en antileukemische chemotherapie (waaronder systemisch methotrexaat in hoge doses of cytarabine intrathecaal). De klinische significantie van deze op MRI-scans zichtbare veranderingen is niet bekend.

Vanwege de mogelijkheid van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), moeten patiënten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen. Overweeg om in geval van verdachte voorvallen met een neuroloog te overleggen, een MRI-scan van de hersenen te maken en onderzoek van de liquor cerebrospinalis (CSF) uit te voeren, zie rubriek 4.8.

CD19-negatief, recidiverend

CD19-negatieve precursor B-cel ALL is gerapporteerd bij patiënten met een recidief die BLINCYTO kregen. Er moet met name worden gekeken naar de beoordeling van CD19-expressie ten tijde van beenmergtesten.

Cellijnwisseling van ALL naar acute myeloïde leukemie (AML)

Cellijnwisseling van ALL naar AML is zelden gerapporteerd bij patiënten met een recidief die BLINCYTO kregen. Dit is inclusief patiënten zonder immunofenotypering en/of cytogenetische afwijkingen ten tijde van de eerste diagnose. Alle patiënten met een recidief moeten worden gecontroleerd op de aanwezigheid van AML.

Inenting

Er is geen onderzoek verricht naar de veiligheid van immunisatie met levend-virus-vaccins tijdens of na behandeling met BLINCYTO. Vaccinatie met levend-virus-vaccins wordt niet aanbevolen gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met BLINCYTO, tijdens de behandeling en nog voordat het aantal B-lymfocyten na de laatste behandelingscyclus is gestabiliseerd tot binnen het normale bereik.

Vanwege het risico op depletie van B-cellen bij pasgeborenen na blootstelling aan blinatumomab tijdens de zwangerschap, moeten pasgeborenen gecontroleerd worden op depletie van B-cellen en moeten vaccinaties met levend-virus-vaccins uitgesteld worden totdat het aantal B-cellen van de pasgeborene is hersteld (zie rubriek 4.6).

Contraceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minstens 48 uur na de behandeling met BLINCYTO (zie rubriek 4.6).

Medicatiefouten

Er zijn medicatiefouten waargenomen bij behandeling met BLINCYTO. Het is van groot belang om de instructies voor bereiding (waaronder reconstitutie en verdunning) en toediening strikt op te volgen om medicatiefouten (waaronder onder- en overdosering) tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per infusie van 24 uur, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Resultaten van een *in-vitro* test met humane hepatocyten duiden erop dat blinatumomab geen invloed heeft op de activiteit van CYP450-enzymen.

Initiatie van behandeling met BLINCYTO veroorzaakt gedurende de eerste behandelingsdagen een voorbijgaande afgifte van cytokinen, die de werking van CYP450-enzymen zou kunnen onderdrukken. Bij patiënten onder behandeling met geneesmiddelen die substraten van CYP450 en transporteiwitten zijn en die een smalle therapeutische index hebben, dienen in deze periode bijwerkingen (bijv. warfarine) of de geneesmiddelconcentraties (bijv. ciclosporine) gemonitord te worden. Indien nodig moet de dosis van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minstens 48 uur na de behandeling met blinatumomab (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met blinatumomab. Bij een onderzoek naar embryofetale ontwikkelingstoxiciteit, uitgevoerd bij muizen, passeerde het muriene surrogaatmolecuul de placenta en induceerde dit geen embryofetale toxiciteit of teratogeniteit (zie rubriek 5.3). De verwachte depletie van B- en T-cellen werd waargenomen bij de drachtige muizen, maar hematologische effecten bij foetussen werden niet beoordeeld.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van blinatumomab bij zwangere vrouwen.

Blinatumomab mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap kan depletie van B-cellen bij pasgeborenen verwacht worden vanwege de farmacologische eigenschappen van het product. Bijgevolg moeten pasgeborenen gecontroleerd worden op depletie van B-cellen en vaccinaties met levend-virus-vaccins uitgesteld worden totdat het aantal B-cellen van de pasgeborene is hersteld (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of blinatumomab/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Gebaseerd op de farmacologische eigenschappen van blinatumomab kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Bijgevolg is als voorzorgsmaatregel borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens en gedurende minstens 48 uur na de behandeling met blinatumomab.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de effecten van blinatumomab op de vruchtbaarheid. In toxiciteitsonderzoeken met een looptijd van 13 weken met het muriene surrogaatmolecuul waren er geen bijwerkingen op de voortplantingsorganen van mannelijke en vrouwelijke muizen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Blinatumomab heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen zich verwardheid en desoriëntatie, coördinatie- en evenwichtsstoornissen, risico op toevallen en bewustzijnsstoornissen voordoen (zie rubriek 4.4). Vanwege het risico op neurologische voorvallen zouden patiënten onder behandeling met blinatumomab moeten afzien van autorijden en gevaarlijke werkzaamheden of activiteiten, zoals het besturen of bedienen van zware of mogelijke gevaarlijke machines, zolang blinatumomab wordt toegediend. Patiënten moeten worden gewezen op de mogelijkheid van het optreden van neurologische voorvallen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, zijn vastgesteld in klinische onderzoeken bij patiënten met precursor B-cel ALL (N = 1.045).

De ernstigste bijwerkingen die zich tijdens de behandeling met blinatumomab kunnen voordoen, zijn onder andere: infecties (22,6%), neurologische voorvallen (12,2%), neutropenie/febriële neutropenie (9,1%), cytokineafgiftesyndroom (2,7%) en tumorlysisyndroom (0,8%).

De meest voorkomende bijwerkingen waren: pyrexie (70,8%), infecties – pathogenen niet gespecificeerd (41,4%), infusiegerelateerde reacties (33,4%), hoofdpijn (32,7%), misselijkheid (23,9%), anemie (23,3%), trombocytopenie (21,6%), oedeem (21,4%), neutropenie (20,8%), febriële neutropenie (20,4%), diarree (19,7%), braken (19,0%), huiduitslag (18,0%), verhoogde leverenzymwaarden (17,2%), hoest (15,0%), bacteriële infectieziekten (14,1%), tremor (14,1%), cytokineafgiftesyndroom (13,8%), leukopenie (13,8%), constipatie (13,5%), verlaagde immunoglobulinen (13,4%), virale infectieziekten (13,3%), hypotensie (13,0%), rugpijn (12,5%), koude rillingen (11,7%), buikpijn (10,6%), tachycardie (10,6%), slapeloosheid (10,4%), pijn in een extremiteit (10,1%) en schimmelinfecties (9,6%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn vastgesteld op basis van het ruwe incidentiecijfer dat voor elke bijwerking werd gerapporteerd in klinische onderzoeken bij patiënten met precursor B-cel ALL (N = 1.045). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

| MedDRA-systeem/orgaan-klasse | Zeer vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) |
|--|--|--|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Bacteriële infecties ^{a, b} Virusinfecties ^{a, b} Infecties – pathogenen niet gespecificeerd ^{a, b} | Sepsis Pneumonie Schimmel- infecties ^{a, b} | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Febriële neutropenie Anemie ¹ Neutropenie ² Trombocytopenie ³ Leukopenie ⁴ | Leukocytose ⁵ Lymfopenie ⁶ | Lymfadenopathie Hemofagocytair histiocytose |
| Immuunsysteem-aandoeningen | Cytokineafgiftesyndroom ^a | Hypersensitiviteit | Cytokinstorm |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Tumorlysisyn- droom | |
| Psychische stoornissen ^a | Slapeloosheid | Toestand van verwardheid Desoriëntatie | |
| Zenuwstelselaandoeningen ^a | Hoofdpijn Tremor | Encefalopathie Afasie Paresthesie Insult Cognitieve stoornis Geheugenstoornis Duizeligheid Somnolentie Hypo-esthesie Hersenenuw- aandoening ^b Ataxie | Spraakstoornis |
| Hartaandoeningen | Tachycardie ⁷ | | |
| Bloedvataandoeningen | Hypotensie ⁸ Hypertensie ⁹ | Blozen | Capillairelek- syndroom |

| MedDRA-systeem/orgaan-klasse | Zeer vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) |
|---|--|--|---|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Hoest | Dyspneu Productieve hoest Respiratoir falen Piepende ademhaling | Inspanningsdyspneu Acuut respiratoir falen |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Misselijkheid Diarree Overgeven Constipatie Buikpijn | | Pancreatitis ^a |
| Lever- en galaandoeningen | | Hyperbilirubinemie ^{a, 10} | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Huiduitslag ¹¹ | | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Rugpijn Pijn in een extremiteit | Botpijn | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pyrexie ¹² Koude rillingen Oedeem ¹³ | Pijn op de borst ¹⁴ Pijn | |
| Onderzoeken | Verhoogde leverenzymwaarden ^{a, 15} Verlaagde immunoglobulinen ¹⁶ | Gewichtstoename Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Infusiegerelateerde reacties ¹⁷ | | |

^a Zie voor aanvullende informatie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

^b MedDRA High Level Group Terms (MedDRA versie 23.0).

Termen die hetzelfde medische concept of dezelfde medische aandoening vertegenwoordigen werden gegroepeerd en gemeld als een enkele bijwerking in de tabel hierboven. De termen die horen bij de relevante bijwerking zijn hieronder weergegeven:

¹ Anemie omvat anemie en verlaagd hemoglobine.

² Neutropenie omvat neutropenie en verlaagd aantal neutrofielen.

³ Trombocytopenie omvat verlaagd aantal bloedplaatjes en trombocytopenie.

⁴ Leukopenie omvat leukopenie en verlaagd aantal witte bloedcellen.

⁵ Leukocytose omvat leukocytose en verhoogd aantal witte bloedcellen.

⁶ Lymfopenie omvat verlaagd aantal lymfocyten en lymfopenie.

⁷ Tachycardie omvat sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie, atriale tachycardie en ventriculaire tachycardie.

⁸ Hypotensie omvat verlaagde bloeddruk en hypotensie.

⁹ Hypertensie omvat verhoogde bloeddruk en hypertensie.

¹⁰ Hyperbilirubinemie omvat verhoogd bilirubine in het bloed en hyperbilirubinemie.

¹¹ Huiduitslag omvat erytheem, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, huiduitslag op de katheterplaats, pustuleuze huiduitslag, genitale huiduitslag, papulaire huiduitslag en vesiculaire huiduitslag.

¹² Pyrexie omvat verhoogde lichaamstemperatuur en pyrexie.

¹³ Oedeem omvat beenmergoedeem, periorbitaal oedeem, ooglidooedeem, oogooedeem, lipooedeem, faciaal oedeem, gelokaliseerd oedeem, gegeneraliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem, oedeem op de infusieplaats, oedeem in de nieren, oedeem in het scrotum, genitaal oedeem, pulmonaal oedeem, laryngeaal oedeem, angio-oedeem, circumoraal oedeem en lymfoedeem.

¹⁴ Pijn op de borst omvat ongemak ter hoogte van de borst, pijn op de borst, skeletspierstelselpijn op de borst en niet-cardiale pijn op de borst.

¹⁵ Verhoogde leverenzymwaarden omvat verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogde leverenzymwaarden, verhoogde leverfunctietest en verhoogde transaminasen.

¹⁶ Verlaagde immunoglobulinen omvat verlaagd immunoglobuline G in het bloed, verlaagd immunoglobuline A in het bloed, verlaagd immunoglobuline M in het bloed, verlaagde globulinen, hypogammaglobulinemie, hypoglobulinemie en verlaagde immunoglobulinen.

¹⁷ Infusiegerelateerde reacties is een samengestelde term die de term infusiegerelateerde reactie omvat en de volgende voorvallen die tijdens de eerste 48 uur na de infusie optreden en ≤ 2 dagen aanhouden: pyrexie, cytokineafgiftesyndroom, hypotensie, myalgie, acute nierbeschadiging, hypertensie, huiduitslag, tachypneu, zwelling van het gezicht, gezichtsoedeem en erythematuze huiduitslag.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neurologische voorvallen

In het gerandomiseerde klinische fase 3-onderzoek (N = 267) en het eenarmige klinische fase 2-onderzoek (N = 189) met patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL die met BLINCYTO behandeld werden, deden zich bij 66,0% van de patiënten één of meer neurologische bijwerkingen voor (met inbegrip van psychische stoornissen), voornamelijk met betrokkenheid van het CZS. Ernstige neurologische bijwerkingen en neurologische bijwerkingen van graad 3 of hoger werden waargenomen bij respectievelijk 11,6% en 12,1% van de patiënten, met encefalopathie, tremor, afasie en toestand van verwardheid als meest voorkomende ernstige bijwerkingen. De meerderheid van neurologische voorvallen (80,5%) was echter klinisch reversibel en verdween na onderbreking van de behandeling met BLINCYTO. De mediane tijd tot het eerste voorval was binnen de eerste 2 weken van de behandeling. Eén geval van encefalopathie met fatale afloop is gemeld tijdens een vroeger eenarmig klinisch fase 2-onderzoek.

Neurologische voorvallen werden gemeld voor 62,2% van de volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (N = 45). Ernstige neurologische voorvallen en neurologische voorvallen van graad ≥ 3 werden beide gemeld bij 13,3% van de volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL.

Neurologische voorvallen werden gemeld voor 71,5% van de volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL (N = 137). Bij 22,6% van de patiënten waren deze voorvallen ernstig. Voorvallen van graad ≥ 3 en graad ≥ 4 werden respectievelijk gemeld voor 16,1% en 2,2% van de volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL.

Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van neurologische voorvallen.

Infecties

Er is bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO melding gemaakt van (graad ≥ 4) virusinfecties, bacteriële infecties en schimmelinfecties die levensbedreigend waren of een dodelijke afloop hadden. Daarnaast is reactivatie van latente virussen (bijv. polyoomvirus (BK)) waargenomen tijdens het klinische fase 2-onderzoek bij volwassenen met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL. Bij patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL met een ECOG-score van ≥ 2 bij baseline was sprake van een hogere incidentie van ernstige infecties in vergelijking met patiënten met een ECOG-score van < 2 . Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van infecties.

Cytokineafgiftesyndroom (CRS)

In het gerandomiseerde klinische fase 3-onderzoek (N = 267) en het eenarmige klinische fase 2-onderzoek (N = 189) met patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL die met BLINCYTO behandeld werden, deed zich bij 14,7% van de patiënten CRS voor. Bij 2,4% van de patiënten zijn ernstige gevallen van CRS gemeld, met een mediane tijd tot optreden van 2 dagen.

Cytokineafgiftesyndroom werd gemeld bij 8,9% van de volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (N = 45). Bij 2,2% van de patiënten waren deze voorvallen ernstig. Er werden geen voorvallen van graad ≥ 3 of ≥ 4 gemeld.

Cytokineafgiftesyndroom werd gemeld voor 2,9% van de volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL (N = 137). Voorvallen van graad 3 en ernstige voorvallen werden beide gemeld voor 1,5% van de volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL; er werden geen voorvallen van graad ≥ 4 gemeld.

Bij 1 patiënt in het klinische fase 2-onderzoek met volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL en bij 1 patiënt in het klinische fase 2-onderzoek met volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL werd het capillaireleksyndroom waargenomen. Het capillaireleksyndroom werd niet waargenomen bij volwassen patiënten in het klinische fase 2-onderzoek met patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL.

Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van CRS.

Verhoogde leverenzymwaarden

In het gerandomiseerde klinische fase 3-onderzoek (N = 267) en het eenarmige klinische fase 2-onderzoek (N = 189) met patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL die met BLINCYTO werden behandeld, is bij 22,4% van de patiënten melding gemaakt van verhoogde leverenzymwaarden en bijhorende tekenen/symptomen. Ernstige bijwerkingen en bijwerkingen van graad 3 of hoger (zoals verhoogde waarden van ALAT, ASAT en bilirubine in bloed) zijn waargenomen bij respectievelijk 1,5% en 13,6% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden van het eerste voorval was 4 dagen vanaf de start van de behandeling met BLINCYTO.

Verhoogde leverenzymwaarden werden gemeld bij 17,8% van de volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (N = 45). Bij 2,2% van de patiënten waren deze voorvallen ernstig. Voorvallen van graad ≥ 3 en graad ≥ 4 werden respectievelijk gemeld voor 13,3% en 6,7% van de volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL.

Verhoogde leverenzymen werden gemeld voor 12,4% van de volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL (N = 137). Voorvallen van graad ≥ 3 en graad ≥ 4 werden respectievelijk gemeld voor 8,0% en 4,4% van de volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL.

De hepatische bijwerkingen waren doorgaans van korte duur en verdwenen ook weer snel, vaak ook wanneer behandeling met BLINCYTO ononderbroken werd voortgezet.

Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van verhoogde leverenzymwaarden.

Pancreatitis

Er is bij patiënten onder behandeling met BLINCYTO in klinische onderzoeken en nadat het in de handel is gebracht, melding gemaakt van levensbedreigende of fatale pancreatitis. De mediane tijd tot optreden was 7,5 dagen. Zie rubriek 4.4 voor de klinische behandeling van pancreatitis.

Leuko-encefalopathie, met inbegrip van progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Er is melding gemaakt van leuko-encefalopathie. Bij patiënten met bevindingen op MRI-/CT-scans van de hersenen die duiden op leuko-encefalopathie, was sprake van gelijktijdige, ernstige bijwerkingen, waaronder toestand van verwardheid, tremor, cognitieve stoornis, encefalopathie en

convulsies. Hoewel de mogelijkheid bestaat dat zich progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ontwikkelt, is er in klinische onderzoeken geen bevestigd geval van PML gemeld.

Pediatrische patiënten

BLINCYTO is onderzocht bij pediatrische patiënten met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL in een eenarmig fase 1/2-dosisescalatie-/dosisevaluatieonderzoek (MT103-205), waarbij 70 pediatrische patiënten in de leeftijd van 7 maanden tot 17 jaar werden behandeld met het aanbevolen dosisregime.

De meest frequent gerapporteerde ernstige bijwerkingen waren pyrexie (11,4%), febrile neutropenie (11,4%), cytokineafgiftesyndroom (5,7%), sepsis (4,3%), hulpmiddelgerelateerde infectie (4,3%), overdosis (4,3%), convulsies (2,9%), respiratoir falen (2,9%), hypoxie (2,9%), pneumonie (2,9%) en multi-orgaanfalen (2,9%).

De bijwerkingen bij pediatrische patiënten die met BLINCYTO werden behandeld, waren in type vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. Bijwerkingen die vaker werden waargenomen ($\geq 10\%$ verschil) bij de pediatrische populatie vergeleken met de volwassen populatie waren anemie, trombocytopenie, leukopenie, pyrexie, infusiegerelateerde reacties, gewichtstoename en hypertensie.

Het type en de frequentie van bijwerkingen waren vergelijkbaar in alle verschillende pediatriese subgroepen (geslacht, leeftijd en geografisch gebied).

Bij een dosis hoger dan de aanbevolen dosis in onderzoek MT103-205 deed zich een geval van hartfalen met dodelijke afloop voor in het kader van levensbedreigend cytokineafgiftesyndroom (CRS) en tumorlyssyndroom (TLS), zie rubriek 4.4.

BLINCYTO is ook onderzocht bij pediatriese patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL in een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase 3-onderzoek (20120215), waarbij 54 patiënten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar werden behandeld met het aanbevolen dosisregime voor hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL. Het veiligheidsprofiel van BLINCYTO in onderzoek 20120215 is consistent met dat van de onderzochte pediatriese populatie met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL.

Andere speciale populaties

Er is beperkte ervaring met BLINCYTO bij patiënten van 75 jaar of ouder. Over het algemeen was de veiligheid vergelijkbaar bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) en patiënten jonger dan 65 jaar onder behandeling met BLINCYTO. Oudere patiënten kunnen echter meer ontvankelijk zijn voor het optreden van ernstige neurologische voorvallen, zoals cognitieve stoornis, encefalopathie en verwardheid.

Oudere patiënten met MRD-positieve ALL, die behandeld worden met BLINCYTO, kunnen in vergelijking met jongere patiënten een verhoogd risico op hypogammaglobulinemie hebben. Het wordt aanbevolen de immunoglobulineniveaus van oudere patiënten tijdens behandeling met BLINCYTO te monitoren.

De veiligheid van BLINCYTO is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken bij volwassen ALL-patiënten die behandeld werden met BLINCYTO had minder dan 2% een positieve testuitslag voor antistoffen gericht tegen blinatumomab. Van de patiënten die antilichamen gericht tegen blinatumomab hadden ontwikkeld, had de meerderheid neutraliserende activiteit *in vitro*. Er zijn geen antistoffen gericht tegen blinatumomab gedetecteerd in

klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met recidiverende of refractaire ALL die werden behandeld met blinatumomab.

De vorming van antilichamen gericht tegen blinatumomab kan de farmacokinetiek van BLINCYTO beïnvloeden.

Over het geheel genomen ondersteunt het totale klinische bewijs de bevinding dat de antilichamen gericht tegen blinatumomab niet wijzen op enige klinische impact op de veiligheid of werkzaamheid van BLINCYTO.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn overdoseringen waargenomen, waaronder één patiënt die 133 maal de aanbevolen therapeutische dosis BLINCYTO kreeg toegediend in een kort tijdsbestek. Overdoseringen leidden tot bijwerkingen die overeenkwamen met die bij de aanbevolen therapeutische dosis en waren onder andere koorts, tremor en hoofdpijn. In geval van overdosering moet de infusie tijdelijk worden onderbroken en moeten patiënten worden gemonitord. Er kan overwogen worden om behandeling met BLINCYTO bij de correcte therapeutische dosis te hervatten wanneer alle symptomen van toxiciteit zijn verdwenen, echter niet eerder dan 12 uur na onderbreking van de infusie (zie rubriek 4.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica – overige monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX07.

Werkingsmechanisme

Blinatumomab is een bispecifiek T-cel-engager molecuul dat zich specifiek bindt aan CD19 dat tot expressie komt op het oppervlak van cellen van de B-cel lijn en aan CD3 dat tot expressie komt op het oppervlak van T-cellen. Het activeert endogene T-cellen door CD3 in het T-cel receptor complex (TCR) te binden aan CD19 op zowel goedaardige als kwaadaardige B-cellen. De antitumorale werking van blinatumomab als immunotherapie is niet afhankelijk van T-cellen met een specifiek TCR of van peptide-antigenen die gepresenteerd worden door tumorcellen, maar is polykonaal van aard en onafhankelijk van humane leukocytenantigenen (HLA) op doelcellen. Blinatumomab medieert de vorming van een cytolytische synaps tussen de T-cel en de tumorcel, waarbij proteolytische enzymen vrijkomen om zowel delende als rustende doelcellen te doden. Blinatumomab gaat gepaard met een tijdelijke up-regulatie van celadhesiemoleculen, productie van cytolytische eiwitten, afgifte van inflammatoire cytokines en proliferatie van T-cellen, wat uiteindelijk leidt tot vernietiging van CD19-positieve cellen.

Farmacodynamische effecten

Bij de onderzochte patiënten zijn consistente immuno-farmacodynamische responsen waargenomen. Tijdens de continue intraveneuze infusie gedurende 4 weken werd de farmacodynamische respons gekenmerkt door T-celactivatie en initiële herdistributie, snelle perifere B-celdepletie en een verhoogd cytokinegehalte van voorbijgaande aard.

Na de start van infusie van blinatumomab of na dosisesescalatie trad herdistributie op van perifere T-cellen (d.w.z. adhesie van T-cellen aan vaatendotheel en/of transmigratie in weefsel). Bij het merendeel van de patiënten daalde het aantal T-cellen aanvankelijk binnen 1 tot 2 dagen, om vervolgens binnen 7 tot 14 dagen weer toe te nemen tot baselineniveau. Bij enkele patiënten werd een toename van het aantal T-cellen tot boven baseline waargenomen (T-celexpansie).

Bij het merendeel van de patiënten daalde het aantal perifere B-cellen snel tot een niet detecteerbaar niveau bij behandeling met doseringen ≥ 5 mcg/m²/dag of ≥ 9 mcg/dag. Er werd tijdens de behandelingsvrije periode van 2 weken tussen behandelingscycli geen herstel van het aantal perifere B-cellen waargenomen. Incomplete depletie van B-cellen trad op bij doseringen van 0,5 mcg/m²/dag en 1,5 mcg/m²/dag en bij enkele non-responders bij hogere doseringen.

Er zijn geen perifere lymfocyten gemeten bij pediatrie patiënten.

Cytokines, waaronder IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α en IFN- γ , werden gemeten en IL-6, IL-10 en IFN- γ waren het meest verhoogd. In de eerste 2 dagen na de start van infusie van blinatumomab werden voorbijgaande verhogingen van cytokinegehalten waargenomen. De verhoogde cytokinegehalten keerden binnen 24 tot 48 uur tijdens de infusie terug naar baseline. Bij daaropvolgende behandelingscycli trad verhoging van cytokinegehalten op bij minder patiënten en met lagere intensiteit vergeleken met de eerste 48 uur van de eerste behandelingscyclus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL

Er werden tijdens de hieronder beschreven klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken in totaal 456 patiënten in de leeftijd ≥ 18 jaar met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL blootgesteld aan BLINCYTO.

De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO in vergelijking met standaard chemotherapie werden onderzocht in een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek (TOWER). Patiënten die voor deelname in aanmerking kwamen, waren patiënten van 18 jaar of ouder met een ECOG-status ≤ 2 en met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL ($> 5\%$ blasten in het beenmerg en ofwel recidief op enig moment na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), ofwel onbehandeld eerste recidief met een eerste remissieduur < 12 maanden ofwel refractair bij laatste behandeling).

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar BLINCYTO of naar 1 van de 4 vooraf bepaalde door de onderzoeker geselecteerde standaard chemotherapieregimes. Randomisatie werd gestratificeerd op leeftijd (< 35 jaar versus ≥ 35 jaar oud), eerdere salvagetherapie (ja versus nee) en eerdere allogene HSCT (ja versus nee) op het moment van toestemming. De demografische gegevens en de baseline kenmerken waren goed in balans tussen de beide armen (zie tabel 3).

Tabel 3. Demografische gegevens en baseline kenmerken in fase 3-onderzoek (TOWER)

| Kenmerk | BLINCYTO (N = 271) | Standaard chemotherapie (N = 134) |
|---------------------------|-----------------------|---|
| Leeftijd | | |
| Mediaan, jaren (min, max) | 37 (18,80) | 37 (18,78) |
| Gemiddelde, jaren (SD) | 40,8 (17,1) | 41,1 (17,3) |
| ≥ 65 jaren, n (%) | 33 (12,2) | 15 (11,2) |
| Eerdere salvagetherapie | 164 (60,5) | 80 (59,7) |
| 0 | 114 (42,1) | 65 (48,5) |
| 1 | 91 (33,6) | 43 (32,1) |
| ≥ 2 | 66 (24,3) | 26 (19,4) |
| Eerdere alloHSCT | 94 (34,7) | 46 (34,3) |

| Kenmerk | BLINCYTO (N = 271) | Standaard chemotherapie (N = 134) |
|---|-------------------------------|--|
| ECOG-status - n (%) | | |
| 0 | 96 (35,4) | 52 (38,8) |
| 1 | 134 (49,4) | 61 (45,5) |
| 2 | 41 (15,1) | 20 (14,9) |
| Refractaire status - n (%) | | |
| Primair refractair | 46 (17,0) | 27 (20,1) |
| Refractair voor salvagetherapie | 87 (32,1) | 34 (25,4) |
| Maximum blasten in beenmerg centraal/lokaal - n (%) | | |
| ≥ 50% | 201 (74,2) | 104 (77,6) |

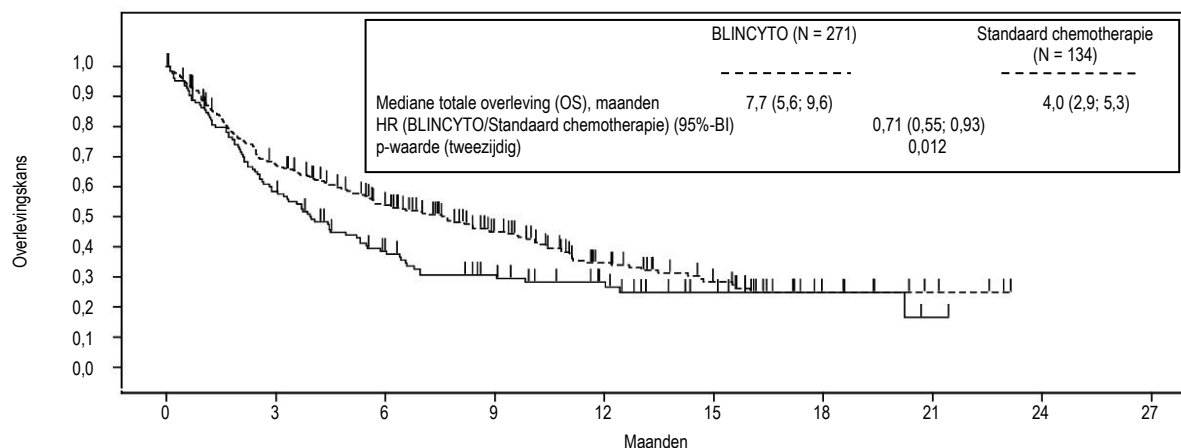
AlloHSCT = allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

BLINCYTO werd als continue intraveneuze infusie toegediend. In de eerste cyclus was de startdosering 9 mcg/dag gedurende week 1 en vervolgens 28 mcg/dag gedurende de resterende 3 weken. De streefdosering van 28 mcg/dag werd in cyclus 2 en daaropvolgende cycli toegediend vanaf dag 1 van elke cyclus. In geval van bijwerkingen was het mogelijk om de dosering aan te passen. Het gemiddelde aantal volledige behandelingscycli was 2,0 bij de 267 patiënten die met BLINCYTO behandeld werden. Het gemiddelde aantal behandelingscycli bij de 109 patiënten die standaard chemotherapie kregen was 1,3.

Het primaire eindpunt was totale overleving. De mediane totale overleving was 4,0 maanden (95%-BI: 2,9; 5,3) in de standaard chemotherapie-arm in vergelijking met 7,7 maanden (95%-BI: 5,6; 9,6) in de BLINCYTO-arm. De hazard ratio (95%-BI) tussen de behandelingsarmen was 0,71 (0,55; 0,93) in het voordeel van BLINCYTO en liet een reductie zien in hazard ratio in de BLINCYTO-arm van 29% (p-waarde = 0,012 (gestratificeerde log-rank toets)), zie figuur 1. Consistentie in de totale overlevingsresultaten is aangetoond in subgroepen per stratificatiefactor.

Consistente resultaten werden waargenomen na censurering ten tijde van HSCT. De mediane totale overleving, gecensureerd ten tijde van HSCT, was 6,9 maanden (95%-BI: 5,3; 8,8) in de BLINCYTO-groep en 3,9 maanden (95%-BI: 2,8; 4,9) in de standaardgroep (HR: 0,66; 95%-BI: 0,50; 0,88; p-waarde = 0,004). Het mortaliteitspercentage na alloHSCT bij alle responders die geen antileukemische therapie ontvingen, was 10/38 (26,3%; 95%-BI: 13,4; 43,1) in de BLINCYTO-groep en 3/12 (25%; 95%-BI: 5,5; 57,2) in de standaardgroep. Het mortaliteitspercentage bij 100 dagen na alloHSCT was 4/38 (12,4%; 95%-BI: 4,8%; 29,9%) in de BLINCYTO-groep en 0/12 (0%; 95%-BI: niet in te schatten) in de standaardgroep. Werkzaamheidsresultaten van andere belangrijke eindpunten in de studie zijn samengevat in tabel 4.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van totale overleving



| Aantal patiënten dat risico loopt | | Legend: BLINCYTO (dashed line), Standard chemotherapie (solid line) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----|---|-----|----|----|----|---|---|---|---|--|
| BLINCYTO | 271 | 176 | 124 | 79 | 45 | 27 | 9 | 4 | 0 | 0 | |
| Standard chemotherapie | 134 | 71 | 41 | 27 | 17 | 7 | 4 | 1 | 0 | 0 | |

Een gecensureerde patiënt wordt aangegeven met een verticale streep |.

GRH049NL v1

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten van patiënten ≥ 18 jaar oud met Philadelphia-chromosoom-negatieve recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (TOWER)

| | BLINCYTO (N = 271) | Standaard chemotherapie (N = 134) |
|---|-------------------------------|--|
| Complete remissie (CR) | | |
| CR ^a /CRh ^{*b} /CRI ^c , n (%) [95%-BI] | 119 (43,9) (37,9; 50,0) | 33 (24,6) (17,6; 32,8) |
| Behandelingsverschil [95%-BI] | 19,3 (9,9; 28,7) | |
| p-waarde | < 0,001 | |
| CR, n (%) [95%-BI] | 91 (33,6) (28,0; 39,5) | 21 (15,7) (10,0; 23,0) |
| Behandelingsverschil [95%-BI] | 17,9 (9,6; 26,2) | |
| p-waarde | < 0,001 | |
| Voorvalvrije overleving^d | | |
| 6-maandsschatting % [95%-BI] | 30,7 (25,0; 36,5) | 12,5 (7,2; 19,2) |
| 18-maandsschatting % [95%-BI] | 9,5 (5,1; 15,6) | 7,9 (3,7; 14,2) |
| HR [95%-BI] | 0,55 (0,43; 0,71) | |
| Duur hematologische respons | | |
| Mediane tijd tot voorval [95%-BI] | | |
| CR | 8,3 (5,7; 10,7) | 7,8 (2,2; 19,0) |
| CR/CRh [*] /CRI | 7,3 (5,8; 9,9) | 4,6 (1,8; 19,0) |
| MRD^e-respons voor CR/CRh[*]/Cri | | |
| MRD evalueerbare patiënten (%) [95%-BI] ^f | 74/97 (76,3) (66,6; 84,3) | 16/33 (48,5) (30,8; 66,5) |
| Duur MRD-respons | | |
| Mediane tijd tot voorval [95%-BI] | 4,5 maanden (3,6; 9,0) | 3,8 maanden (1,9; 19,0) |
| Postbaseline alloHSCT - n (%) | | |
| Totaal aantal proefpersonen | 65 (24) | 32 (23,9) |
| Hematologische responders (CR/CRh [*] /CRI) | 50 (42,0) | 18 (54,5) |

| | BLINCYTO (N = 271) | Standaard chemotherapie (N = 134) |
|--|-------------------------------------|--|
| Tijd tot alloHSCT bij alle getransplanteerde patiënten Mediane tijd tot voorval (Interkwartiele bereik) | 3,7 maanden (3,0; 5,3) (N = 65) | 3,1 maanden (2,6; 4,3) (N = 32) |
| Tijd tot alloHSCT bij CR/CRh*/Cri-responders Mediane tijd tot voorval [95%-BI] (KM estimate) | 11,3 maanden (5,2; NE) (N = 119) | 3,6 maanden (2,3; 7,2) (N = 33) |
| 100-dagen mortaliteitsratio na alloHSCT | | |
| n/N (%), [95%-BI] | 4/38, 12,4% (4,8; 29,9) | 0/12, 0,0% (0,0; NE) |

^a CR was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en volledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 100.000/\text{microliter}$ en absoluut aantal neutrofielen [ANC] $> 1.000/\text{microliter}$).

^b CRh* (complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel) was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en gedeeltelijk herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 50.000/\text{microliter}$ en ANC $> 500/\text{microliter}$).

^c CRi (complete remissie met onvolledig hematologisch herstel) was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en onvolledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 100.000/\text{microliter}$ of ANC $> 1.000/\text{microliter}$).

^d Voorvalvrije overleving werd berekend van datum van randomisatie tot de datum van de ziektebeoordeling die een recidief aantoonde na het bereiken van CR/CRh*/CRi of overlijden, wat als eerste optreedt. Proefpersonen die er niet in slagen om CR/CRh*/CRi te bereiken binnen 12 weken na de start van de behandeling worden beschouwd als treatment failures en een voorvalvrije overleving toegewezen van 1 dag.

^e MRD (minimum residual disease)-respons was gedefinieerd als MRD via PCR of flowcytometrie $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Patiënten die CR/CRh*/CRi bereikten en een evalueerbare MRD-beoordeling hadden na baseline.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In dit open-label onderzoek werd door patiënten gemelde ‘Health related quality of life’ (gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, HRQoL) gemeten, gebruikmakende van de ‘European Organisation for research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)’. In een post-hoc sensitiviteitsanalyse verlengde BLINCYTO in vergelijking met standaard chemotherapie, de tijd tot klinisch betekenisvolle verslechtering van HRQoL op consistente wijze (≥ 10 punten slechter dan bij baseline) voor de totale gezondheidsstatus [mediaan BLINCYTO versus standaard: 8,1 maanden versus 1,0 maand; HR = 0,60 (95%-BI = 0,42; 0,85)], functionaliteitsschalen, symptoomschalen en individuele onderwerpen. Omdat de resultaten voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven worden gebaseerd op een post-hoc sensitiviteitsanalyse, moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

BLINCYTO werd ook beoordeeld in een open-label, multicentrisch, eenarmig fase 2-onderzoek met 189 patiënten (MT103-211). Patiënten die voor deelname in aanmerking kwamen, waren patiënten van 18 jaar of ouder met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (recidiverend met een eerste remissieduur van ≤ 12 maanden na eerste salvagetherapie, of recidiverend of refractair na eerste salvagetherapie, of recidiverend binnen 12 maanden na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), en bij $\geq 10\%$ blasten in het beenmerg).

Premedicatie, BLINCYTO-dosering per behandelingscyclus en toedieningswijze waren hetzelfde als in het fase 3-onderzoek. Patiënten werden voorbehandeld met verplichte cerebrospinale liquor profylaxe bestaande uit een intrathecaal regime in overeenstemming met de ziekenhuisrichtlijnen of nationale richtlijnen, binnen 1 week voor de start van de behandeling met BLINCYTO. BLINCYTO werd als continue intraveneuze infusie toegediend. In de eerste cyclus was de startdosering 9 mcg/dag gedurende week 1, en vervolgens 28 mcg/dag gedurende de resterende 3 weken. De streefdosering van 28 mcg/dag werd in cyclus 2 en daaropvolgende cycli toegediend vanaf dag 1 van elke cyclus. In geval van bijwerkingen was het mogelijk de dosering aan te passen. De behandelde populatie omvatte

189 patiënten aan wie minstens 1 infusie met BLINCYTO werd toegediend; het gemiddelde aantal cycli per patiënt was 1,6. Patiënten die reageerden op behandeling met BLINCYTO, maar die later een recidief doormaakten, kregen de mogelijkheid om opnieuw met BLINCYTO te worden behandeld. Van de behandelde patiënten was de mediane leeftijd 39 jaar (spreiding: 18 tot 79 jaar, inclusief 25 patiënten \geq 65 jaar), hadden 64 van de 189 (33,9%) HSCT ondergaan voorafgaand aan behandeling met BLINCYTO, en hadden 32 van de 189 (16,9%) meer dan 2 eerdere salvagetherapieën ondergaan.

Het primaire eindpunt was het percentage complete remissie/complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel (CR/CRh*) in 2 behandelingscycli met BLINCYTO. 81 van de 189 patiënten (42,9%) hadden in 2 behandelingscycli CR/CRh* bereikt, waarbij het merendeel van de responsen (64 van de 81) in de eerste behandelingscyclus optrad. Bij de populatie ouderen (\geq 65 jaar) bereikten 11 van de 25 patiënten (44,0%) CR/CRh* in de eerste 2 behandelingscycli (zie rubriek 4.8 voor de veiligheid bij oudere patiënten). Vier patiënten bereikten CR tijdens consolidatiecycli, wat resulteerde in een cumulatief percentage CR van 35,4% (67/189; 95%-BI: 28,6% - 42,7%). 32 van de 189 patiënten (17%) ondergingen allogene HSCT na met BLINCYTO geïnduceerde CR/CRh* (zie tabel 5).

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten \geq 18 jaar met Philadelphia-chromosoom-negatieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (MT103-211)

| | n (%) N = 189 | 95%-BI |
|---|--------------------------------|-----------------------|
| Complete remissie (CR) ¹ /Complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel (CRh*) ² | 81 (42,9%) | [35,7% – 50,2%] |
| CR | 63 (33,3%) | [26,7% – 40,5%] |
| CRh* | 18 (9,5%) | [5,7% – 14,6%] |
| Blastenvrij hypoplastisch of aplastisch beenmerg ³ | 17 (9,0%) | [5,3% – 14,0%] |
| Partiële remissie ⁴ | 5 (2,6%) | [0,9% – 6,1%] |
| Recidiefvrije ⁵ overleving (RFS) voor CR/CRh* | 5,9 maanden | [4,8 tot 8,3 maanden] |
| Totale overleving | 6,1 maanden | [4,2 tot 7,5 maanden] |

¹ CR was gedefinieerd als \leq 5% blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en volledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $>$ 100.000/microliter en absoluut aantal neutrofielen [ANC] $>$ 1.000/microliter).

² CRh* was gedefinieerd als \leq 5% blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en gedeeltelijk herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $>$ 50.000/microliter en ANC $>$ 500/microliter).

³ Blastenvrij hypoplastisch of aplastisch beenmerg was gedefinieerd als \leq 5% blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte, onvoldoende herstel van het perifere bloedbeeld: bloedplaatjes \leq 50.000/microliter en/of ANC \leq 500/microliter.

⁴ Partiële remissie was gedefinieerd als 6% tot 25% blasten in het beenmerg met een vermindering van ten minste 50% ten opzichte van baseline.

⁵ Recidief was gedefinieerd als hematologisch recidief (meer dan 5% blasten in het beenmerg na CR) of extramedullair recidief.

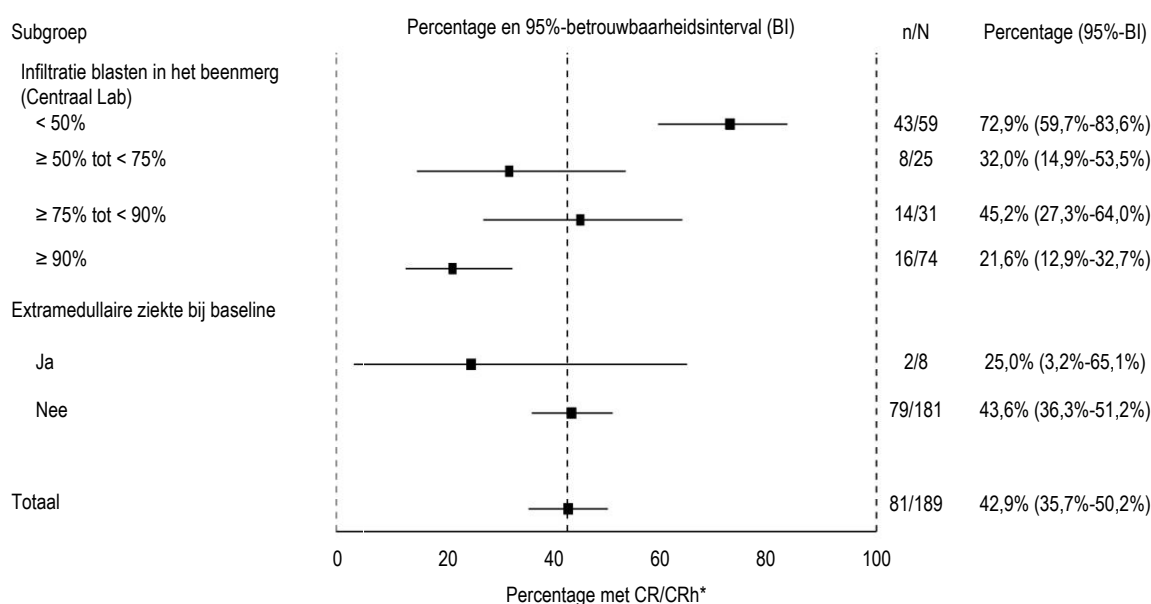
In een vooraf gespecificeerde exploratieve analyse hadden 60 van de 73 patiënten met CR/CRh* (82,2%) evalueerbaar voor minimale restziekte (MRD) tevens een respons ten aanzien van MRD (gedefinieerd als MRD op PCR $<$ 1×10^{-4}).

Bij patiënten die eerder allogene HSCT hadden ondergaan was sprake van vergelijkbare responspercentages met patiënten die geen HSCT hadden ondergaan, bij oudere patiënten waren de responspercentages vergelijkbaar met die van jongere patiënten en er werd geen wezenlijk verschil waargenomen tussen remissiepercentages op basis van het aantal lijnen van eerdere salvagebehandelingen.

Bij patiënten met extramedullaire ziekte buiten het CZS/de testes (gedefinieerd als minstens 1 laesie $\geq 1,5$ cm) ten tijde van de screening (N = 8/189) waren de klinische responspercentages (25% [95%-BI 3,2 – 65,1] lager dan bij patiënten zonder bewijs van extramedullaire ziekte (N = 181, 43,6% [95%-BI 36,3 – 51,2]) (zie figuur 2).

Patiënten met de hoogste tumorlast, gemeten aan de hand van het percentage blasten bij baseline ($\geq 90\%$), behaalden nog steeds een klinisch relevante respons met een percentage CR/CRh* van 21,6% (95%-BI: 12,9 - 32,7) (zie figuur 2). Patiënten met een lage tumorlast ($< 50\%$) reageerden het beste op behandeling met BLINCYTO, met een percentage CR/CRh* van 72,9% (95%-BI: 59,7 - 83,6).

Figuur 2. Forestplot van het percentage CR/CRh* tijdens de eerste 2 cycli van onderzoek MT103-211 (primaire analyseset)



n = aantal patiënten die CR of CRh* bereikten tijdens de eerste 2 behandelingscycli in de gespecificeerde subgroep.

N = totaal aantal patiënten in de gespecificeerde subgroep.

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met een laat eerste recidief van precursor B-cel ALL gedefinieerd als een recidief optredend later dan 12 maanden na eerste remissie of later dan 12 maanden na HSCT tijdens de eerste remissie. In klinische fase 2-onderzoeken bereikten 88,9% (8/9) van de patiënten met een laat eerste recidief zoals gedefinieerd in de individuele onderzoeken CR/CRh* in de eerste 2 behandelingscycli waarvan 62,5% (6/9) een MRD-respons bereikten en 37,5% (3/9) een allogene HSCT ondergingen na behandeling met BLINCYTO. De mediane totale overleving was 17,7 maanden (95%-BI: 3,1 - niet in te schatten).

In het gerandomiseerde, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek (TOWER) behaalde 70% (7/10) van de patiënten met laat eerste recidief na transplantatie, behandeld met BLINCYTO, CR/CRh* in de eerste 2 behandelingscycli, in vergelijking met 20% (1/5) van de patiënten die werden behandeld met standaard chemotherapie. Vijftig procent (5/10) behaalde een MRD-respons, in vergelijking met 0% (0/5), en 20% (2/10) onderging een allogene HSCT na de behandeling, in vergelijking met 40% (2/5). De mediane OS was 15,6 maanden (95%-BI: 5,5 – niet in te schatten) voor de BLINCYTO groep en 5,3 maanden (95%-BI: 1,1 – niet in te schatten) voor de groep met standaard chemotherapie.

Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL bij volwassen patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO werden onderzocht in een open-label, multicentrisch, eenarmig fase 2-onderzoek (ALCANTARA). Geschikte patiënten waren ≥ 18 jaar met Philadelphia-chromosoom-positieve precursor-B ALL: recidiverend of refractair voor ten minste 1 tyrosinekinaseremmer (TKI) van de tweede generatie of later; OF intolerant voor een TKI van de tweede generatie, en intolerant of refractair voor imatinib mesylaat.

BLINCYTO werd als continue intraveneuze infusie toegediend. In de eerste cyclus was de startdosering 9 mcg/dag gedurende week 1, en vervolgens 28 mcg/dag gedurende de resterende 3 weken. De dosering van 28 mcg/dag werd in cyclus 2 en daaropvolgende cycli toegediend vanaf dag 1 van elke cyclus. In geval van bijwerkingen was het mogelijk om de dosering aan te passen. De behandelde populatie omvatte 45 patiënten aan wie minstens één infusie met BLINCYTO werd toegediend; het gemiddelde aantal behandelingscycli was 2,2 (zie tabel 6 voor demografische patiëntgegevens en baseline kenmerken).

Tabel 6. Demografische gegevens en baseline kenmerken in fase 2-onderzoek (ALCANTARA)

| Kenmerk | BLINCYTO (N = 45) |
|---|----------------------|
| Leeftijd | |
| Mediaan, jaren (min, max) | 55 (23, 78) |
| Gemiddelde, jaren (SD) | 52,8 (15) |
| ≥ 65 jaar en < 75 jaar, n (%) | 10 (22,2) |
| ≥ 75 jaar, n (%) | 2 (4,4) |
| Mannen, n (%) | 24 (53,3) |
| Ras, n (%) | |
| Aziatisch | 1 (2,2) |
| Zwart (of Afro-Amerikaans) | 3 (6,7) |
| Overig | 2 (4,4) |
| Blank | 39 (86,7) |
| Ziektegeschiedenis, n (%) | |
| Eerdere behandeling met TKI ^a | |
| 1 | 7 (15,6) |
| 2 | 21 (46,7) |
| ≥ 3 | 17 (37,8) |
| Eerdere salvagetherapie | 31 (61,9) |
| Eerdere alloHSCT ^b | 20 (44,4) |
| Blasten in beenmerg^c, n (%) | |
| $\geq 50\%$ tot $< 75\%$ | 6 (13,3) |
| $\geq 75\%$ | 28 (62,2) |

^a Aantal patiënten met onsuccesvolle behandeling met ponatinib = 23 (51,1%)

^b alloHSCT = allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

^c centraal beoordeeld

Het primaire eindpunt was het percentage CR/CRh* in 2 behandelingscycli met BLINCYTO. Zestien van de 45 (35,6%) patiënten bereikte CR/CRh* in de eerste 2 behandelingscycli. Van de 16 patiënten met CR/CRh* in de eerste 2 cycli bereikten 12 van de 14 patiënten (85,7%) met een CR en 2 van de 2 patiënten (100%) met een CRh* ook een complete MRD-respons (zie tabel 7).

Twee patiënten bereikten CR tijdens verdere cycli, wat resulteerde in een cumulatief percentage CR van 35,6% (16 van de 45; 95%-BI: 21,9 – 51,2). Vijf van de 16 patiënten (31,3%) ondergingen allogene HSCT na met BLINCYTO geïnduceerde CR/CRh*.

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten ≥ 18 jaar met Philadelphia-chromosoom-positieve, recidiverende of refractaire precursor B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL) (ALCANTARA)

| | N = 45 |
|--|--|
| Complete remissie (CR) ^a /Complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel (CRh*) ^b , n (%) [95%-BI] | 16 (35,6) [21,9; 51,2] |
| CR | 14 (31,1) [18,2; 46,6] |
| CRh* | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| CRi ^c (zonder CRh*), n (%) [95%-BI] | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| Blastenvrij hypoplastisch of aplastisch beenmerg (zonder CRi) ^d , n (%) [95%-BI] | 3 (6,7) [1,4; 18,3] |
| Partiële remissie ^e , n (%) [95%-BI] | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| Complete MRD-respons ^f , n (%) [95%-BI] | 18 (40,0) [25,7; 55,7] |
| Mediane recidiefvrije ^g overleving (RFS) voor CR/CRh* [95%-BI] | 6,7 maanden [4,4 tot NE ^h] |
| Mediane totale overleving [95%-BI] | 7,1 maanden [5,6 tot NE ^h] |

^a CR was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en volledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 100.000/\text{microliter}$ en absoluut aantal neutrofielen [ANC] $> 1.000/\text{microliter}$).

^b CRh* was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en gedeeltelijk herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 50.000/\text{microliter}$ en ANC $> 500/\text{microliter}$).

^c CRi (complete remissie met onvolledig hematologisch herstel) was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte en onvolledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 100.000/\text{microliter}$ of ANC $> 1.000/\text{microliter}$).

^d Blastenvrij hypoplastisch of aplastisch beenmerg was gedefinieerd als $\leq 5\%$ blasten in het beenmerg, geen bewijs van ziekte, onvoldoende herstel van het perifere bloedbeeld: bloedplaatjes $\leq 50.000/\text{microliter}$ en/of ANC $\leq 500/\text{microliter}$.

^e Partiële remissie was gedefinieerd als 6% tot 25% blasten in het beenmerg met een vermindering van ten minste 50% ten opzichte van baseline.

^f Complete MRD-respons was gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbare MRD, bevestigd in een assay met minimale gevoeligheid van 10^{-4} .

^g Recidief was gedefinieerd als hematologisch recidief (meer dan 5% blasten in het beenmerg na CR) of extramedullair recidief.

^h NE = niet in te schatten.

Patiënten met de hogere tumorlast, gemeten aan de hand van het percentage blasten in het beenmerg bij baseline ($\geq 50\%$), behaalden nog steeds een klinisch relevante respons met een percentage CR/CRh* van 26,5% (95%-BI: 12,9 – 44,4). Patiënten met een lage tumorlast ($< 50\%$) reageerden het beste op behandeling met BLINCYTO, met een percentage CR/CRh* van 63,6% (95%-BI: 30,8 – 89,1). Bij patiënten met hogere aantallen witte bloedcellen in het perifere bloed ($\geq 3,0 \times 10^9/l$) was het responspercentage 27,3% (95%-BI: 10,7 - 50,2) en bij patiënten met een lager aantal witte bloedcellen ($< 3,0 \times 10^9/l$) was het responspercentage 43,5% (95%-BI: 23,2 - 65,5).

De behandelingseffecten in evalueerbare subgroepen (bijv. mutatiestatus, aantal eerdere TKI's, eerdere HSCT-status en recidief zonder eerdere HSCT) waren in het algemeen consistent met de resultaten in de algehele populatie. Bij patiënten met T315I-mutatie, andere mutaties of aanvullende cytogenetische afwijkingen was het responspercentage vergelijkbaar met dat bij patiënten zonder deze mutaties of afwijkingen.

MRD-positieve precursor B-cel ALL

De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO bij volwassen patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL werden geëvalueerd in een open-label, eenarmig, multicentrisch fase 2-onderzoek (BLAST). Patiënten die in aanmerking kwamen, waren patiënten van 18 jaar of ouder zonder eerdere HSCT, die ten minste 3 cycli met standaard ALL-inductietherapie hadden ondergaan, in complete hematologische remissie waren (gedefinieerd als $< 5\%$ blasten in beenmerg, absoluut aantal neutrofielen $\geq 1.000/\text{microliter}$, bloedplaatjes $\geq 50.000/\text{microliter}$, en hemoglobinegehalte ≥ 9 g/dl) en moleculair falen of moleculair recidief hadden (gedefinieerd als $\geq 10^{-4}$).

³), zie tabel 8. De MRD-status ten tijde van screening werd bepaald aan de hand van beenmergaspiraties met flowcytometrie of polymerasekettingreactie (PCR), met een minimale gevoeligheid van 10^{-4} op basis van evaluaties op de plaatselijke locatie. De MRD-gehalten werden vervolgens bevestigd door een centraal laboratorium aan de hand van PCR. De uiteindelijke interpretatie van de MRD-resultaten is uitgevoerd volgens de richtlijnen van EuroMRD Consortium.

Tabel 8. Demografische gegevens en baseline kenmerken in MRD-onderzoek (BLAST)

| Kenmerk | BLINCYTO (N = 116) |
|---|-----------------------|
| Leeftijd | |
| Mediaan, jaren (min, max) | 45 (18, 76) |
| Gemiddelde, jaren (SD) | 44,6 (16,4) |
| ≥ 65 jaar, n (%) | 15 (12,9) |
| Mannen, n (%) | 68 (58,6) |
| Ras, n (%) | |
| Aziatisch | 1 (0,9) |
| Anders (gemengd) | 1 (0,9) |
| Blank | 102 (87,9) |
| Onbekend | 12 (10,3) |
| Recidieve voorgeschiedenis, n (%) | |
| Patiënten in 1 ^e CR | 75 (64,7) |
| Patiënten in 2 ^e CR | 39 (33,6) |
| Patiënten in 3 ^e CR | 2 (1,7) |
| MRD-niveau ten tijde van baseline*, n (%) | |
| ≥ 10^{-1} en < 1 | 9 (7,8) |
| ≥ 10^{-2} en < 10^{-1} | 45 (38,8) |
| ≥ 10^{-3} en < 10^{-2} | 52 (44,8) |
| < 10^{-3} | 3 (2,6) |
| Lager dan onderste bepaalbaarheidsgrens | 5 (4,3) |
| Onbekend | 2 (1,7) |

* Centraal getoetst in een assay met minimale gevoeligheid van 10^{-4}

BLINCYTO werd als continue intraveneuze infusie toegediend. Patiënten kregen BLINCYTO toegediend in een constante dosering van 15 mcg/m²/dag (gelijkwaardig aan de aanbevolen dosering van 28 mcg/dag) gedurende alle behandelingscycli. De patiënten ondergingen maximaal 4 behandelingscycli. In geval van bijwerkingen was het mogelijk om de dosering aan te passen. De behandelde populatie omvatte 116 patiënten aan wie minstens 1 infusie met BLINCYTO werd toegediend; het gemiddelde aantal voltooide behandelingscycli was 1,8 (bereik: 1 tot 4).

Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten dat een complete MRD-respons bereikte in één behandelingscyclus met BLINCYTO. Achtentachtig van de 113 (77,9%) evalueerbare patiënten bereikten een complete MRD-respons na één behandelingscyclus; zie tabel 9. Twee deelnemers behaalden een complete MRD-respons na 1 extra cyclus met BLINCYTO. De MRD-responspercentages per leeftijd en het MRD-gehalte bij de baselinesubgroepen waren consistent met de resultaten in de algehele populatie. De recidievrije overleving bij patiënten met Philadelphia-chromosoom-negatieve precursor B-cel ALL, bij 18 maanden, gecensureerd ten tijde van HSCT of post-BLINCYTO-chemotherapie, was 54% (33%, 70%). De recidievrije overleving bij 18 maanden, niet gecensureerd ten tijde van HSCT of post-BLINCYTO-chemotherapie, was 53% (44%, 62%).

Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten van patiënten van ≥ 18 jaar met MRD-positieve precursor B-cel ALL (BLAST)

| | |
|---|---|
| Complete MRD-respons ^a , n/N (%), [95%-BI] | 88/113 ^b (77,9) [69,1; 85,1] |
| ≥ 65 jaar oud | 12/15 (80,0) [51,9; 95,7] |
| Patiënten in 1 ^e CR | 60/73 (82,2) [71,5; 90,2] |
| Patiënten in 2 ^e CR | 27/38 (71,1) [54,1; 84,6] |
| Patiënten in 3 ^e CR | 1/2 (50,0) [1,3; 98,7] |
| Duur van complete MRD-respons [95%-BI] | 17,3 maanden [12,6; 23,3] |

^a Complete MRD-respons was gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbare MRD, bevestigd in een assay met minimale gevoeligheid van 10^{-4} .

^b Honderddertien patiënten (97,4%; 113/116) werden opgenomen in de volledige analyseset van het primaire eindpunt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO in vergelijking met standaard consolidatiechemotherapie werden onderzocht in een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicentrisch onderzoek (20120215). Patiënten die in aanmerking kwamen, waren tussen 28 dagen en 18 jaar oud, hadden hoog-risico eerste recidief Philadelphia-chromosoom-negatieve, precursor B-cel ALL en $< 25\%$ blasten in het beenmerg. Hoogrisicopatiënten werden gedefinieerd volgens de criteria van IntReALL. Patiënten met klinisch relevante CZS-pathologie waarvoor behandeling nodig is (bijv. niet-stabiele epilepsie) of met bewijs van huidige betrokkenheid van het CZS bij ALL, werden uit het onderzoek uitgesloten. Patiënten werden ingeschreven en gerandomiseerd na inductie en na 2 cycli consolidatiechemotherapie.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar BLINCYTO of een derde cyclus standaard consolidatiechemotherapie (hoog-risico consolidatie 3, HC3). Patiënten in de BLINCYTO-arm ontvingen één cyclus BLINCYTO als continue intraveneuze infusie van $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dag}$ gedurende 4 weken (de maximale dagelijkse dosis mocht 28 mcg/dag niet overschrijden). In geval van bijwerkingen was het mogelijk om de dosering aan te passen. Randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijd (< 1 jaar, 1 tot 9 jaar, en > 9 jaar), de beenmergstatus zoals bepaald aan het eind van de tweede cyclus consolidatiechemotherapie en de MRD-status zoals bepaald aan het eind van de inductie (blasten $< 5\%$ met MRD-niveau $< 10^{-3}$, blasten $< 5\%$ met MRD-niveau $\geq 10^{-3}$, en blasten $\geq 5\%$ en $< 25\%$). De demografische gegevens en de baseline kenmerken waren goed in balans tussen de beide armen (zie tabel 10). Geen van de patiënten had eerder HSCT ondergaan.

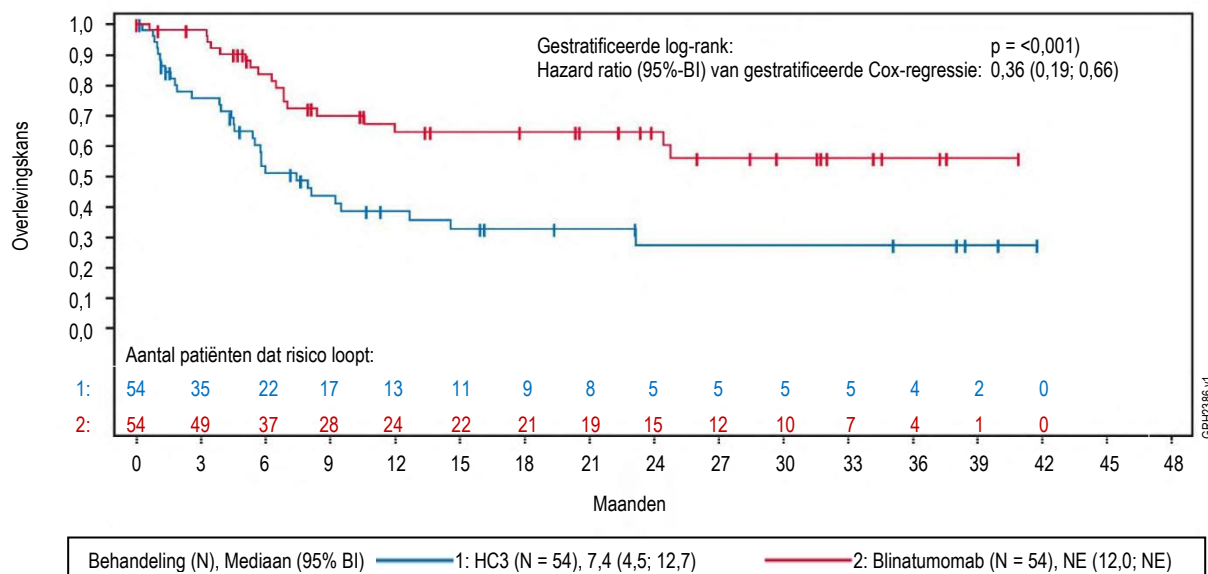
Tabel 10. Demografische gegevens en baseline kenmerken in onderzoek 20120215

| Kenmerken | BLINCYTO (N = 54) | Standaard chemotherapie (N = 54) |
|---|----------------------|--|
| Leeftijd, n (%) | | |
| < 1 jaar | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 1 tot 9 jaar | 39 (72,2) | 38 (70,4) |
| ≥ 10 tot 18 jaar | 15 (27,8) | 16 (29,6) |
| Mannen, n (%) | 30 (55,6) | 22 (40,7) |
| Ras, n (%) | | |
| Inheems Amerikaans of inheems Alaskaans | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Aziatisch | 1 (1,9) | 3 (5,6) |
| Zwart (of Afro-Amerikaans) | 0 (0,0) | 3 (5,6) |
| Inheems Hawaïaans of van andere eilanden van de Grote Oceaan | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Overig | 3 (5,6) | 5 (9,3) |
| Blank | 50 (92,6) | 43 (79,6) |

| Kenmerken | BLINCYTO (N = 54) | Standaard chemotherapie (N = 54) |
|---|------------------------------|---|
| Optreden en soort genetische afwijking, n (%) | | |
| Nee | 34 (63,0) | 29 (53,7) |
| Ja | 20 (37,0) | 25 (46,3) |
| Hyperdiploidie | 6 (11,1) | 6 (11,1) |
| Hypodiploidie | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| t(v;11q23)/MLL-herschikt | 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) |
| Overig | 9 (16,7) | 10 (18,5) |
| Extramedullaire ziekte bij recidief, n (%) | | |
| Nee | 44 (81,5) | 40 (74,1) |
| Ja | 10 (18,5) | 14 (25,9) |
| Cytomorfologie, n (%) | | |
| Blasten < 5% | 54 (100,0) | 51 (94,4) |
| Blasten ≥ 5% en < 25% | 0 (0,0) | 2 (3,7) |
| Blasten ≥ 25% | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Niet evalueerbaar | 0 (0,0) | 1 (1,9) |
| MRD PCR-waarde, n (%) | | |
| ≥ 10 ⁻⁴ | 10 (18,5) | 13 (24,1) |
| < 10 ⁻⁴ | 20 (37,0) | 22 (40,7) |
| Tijd van eerste diagnose tot recidief (maand), n (%) | | |
| < 18 maanden | 19 (35,2) | 22 (40,7) |
| ≥ 18 maanden en ≤ 30 maanden | 32 (59,3) | 28 (51,9) |
| > 30 maanden | 3 (5,6) | 4 (7,4) |

Het primaire eindpunt was voorvalvrije overleving. Het onderzoek toonde statistisch significante verbetering in de voorvalvrije overleving voor patiënten die werden behandeld met BLINCYTO in vergelijking met de standaard consolidatiechemotherapie. De behandelingseffecten in subgroepen (d.w.z. leeftijd, tumorlast/MRD-status, tijd van eerste diagnose tot recidief) waren over het algemeen consistent met de resultaten in de algehele populatie. Zie figuur 3 en tabel 11 voor de werkzaamheidsresultaten na primaire analyse van onderzoek 20120215.

Figuur 3. Kaplan-Meier-curve voor voorvalvrije overleving



BI = betrouwbaarheidsinterval, HC3 = hoog-risico consolidatie 3, N = aantal patiënten in de analyseset, NE = niet in te schatten.

Tabel 11. Werkzaamheidsresultaten voor pediatrische patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL (20120215)

| | BLINCYTO (N = 54) | Standaard chemotherapie (N = 54) |
|--|--|--|
| Voorvalvrije overleving^a | | |
| Voorvallen (%) | 18 (33,3) | 31 (57,4) |
| Mediaan, maanden [95%-BI] | NE ^b [12,0; NE ^b] | 7,4 [4,5; 12,7] |
| Hazard ratio [95%-BI] ^c | 0,36 [0,19; 0,66] | |
| p-waarde ^d | < 0,001 | |
| Totale overleving | | |
| Aantal overlijdens (%) | 8 (14,8) | 16 (29,6) |
| 36-maandsschatting % [95%-BI] | 81,1 [65,5; 90,2] | 55,8 [36,9; 71,0] |
| Hazard ratio [95%-BI] ^{c,d} | 0,43 [0,18; 1,01] | |
| p-waarde ^{e,f} | 0,047 | |
| MRD-respons^g | | |
| Aantal MRD-responsen, n1/n2 ^h (%) | 44/49 (89,8) | 26/48 (54,2) |
| [[95%-BI] | [77,8; 96,6] | [39,2; 68,6] |
| p-waarde ^{f,i} | < 0,001 | |

Opmerking: werkzaamheidsresultaten van primaire analyse (sluitingsdatum gegevens: 17 juli 2019).

^a Voorvalvrije overleving werd berekend van de datum van randomisatie tot de datum van recidief of een tumorlast van $\geq 5\%$ en $< 25\%$ blasten na het bereiken van complete remissie (CR), geen CR aan het eind van de behandeling, secundaire maligniteit of overlijden door welke oorzaak dan ook, naargelang wat zich het eerst voordoet.

^b NE = niet in te schatten.

^c Op basis van gestratificeerd Cox-model.

^d De bijgewerkte hazard ratio voor OS (sluitingsdatum gegevens: 14 september 2020) was 0,33 (95%-BI: 0,15 tot 0,72).

^e De p-waarde werd afgeleid aan de hand van een gestratificeerde log-ranktoets.

^f Eindpunt niet formeel getest. De p-waarde werd niet aangepast voor multipliciteit.

^g MRD (minimum residual disease)-respons was gedefinieerd als MRD via PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: aantal patiënten dat MRD-respons bereikte na een baseline MRD $\geq 10^{-4}$ of $< 10^{-4}$; n2: aantal beoordeelde patiënten.

ⁱ De p-waarde werd afgeleid aan de hand van de Cochran-Mantel-Haenszel-test.

De totale mediane follow-up-tijd voor voorvalvrije overleving was 51,9 maanden (95%-BI: 47,2; 62,1). Bij patiënten die de standaard consolidatiechemotherapie (HC3) ontvingen, was de Kaplan-Meier-schatting van voorvalvrije overleving na 36 maanden 27,6% (95%-BI: 16,2; 40,3) in vergelijking met 63,3% (95%-BI: 48,7; 74,8) voor patiënten die BLINCYTO ontvingen en was de hazard ratio (95%-BI) 0,35 (0,20; 0,61).

De mediane follow-up-tijd voor OS was 55,2 maanden voor de algehele populatie en was vergelijkbaar tussen de behandelingsarmen. De Kaplan-Meier-schatting na 36 maanden was 49,0% (95%-BI: 34,8 tot 61,8) in de chemotherapie-arm (HC3) en 80,8% (95%-BI: 67,3 tot 89,2) in de BLINCYTO-arm en de hazard ratio (95%-BI) was 0,33 (0,16; 0,66). De mediane tijd tot transplantatie was 1,7 dagen (bereik: 1 tot 4 maanden) in de HC3-arm en 1,9 maanden (bereik: 1 tot 3 maanden) in de BLINCYTO-arm.

Een numeriek hogere incidentie van postbaseline alloHSCT werd gemeld bij de BLINCYTO-arm in vergelijking met de HC3-arm; 82,5% van de patiënten (47 van de 57) in de HC3-arm en 94,4% van de patiënten (51 van de 54) in de BLINCYTO-arm. In de HC3-arm ontvingen 39 van de 57 patiënten (68,4%) een transplantaat terwijl zij in complete remissie waren en in de BLINCYTO-arm ontvingen 51 van de 54 patiënten (94,4%) een transplantaat terwijl zij in complete remissie waren.

Bij 100 dagen na transplantatie bereikte het mortaliteitspercentage 3,9% (95%-BI: 1,0; 14,8) in de BLINCYTO-arm en 5,1% (95%-BI: 1,3 tot 19,0) in de chemotherapie-arm (HC3). De mediane tijd tot overlijden volgens Kaplan-Meier was 1.558,0 dagen in de HC3-arm (95%-BI: 431,0 dagen tot NE) en werd niet bereikt in de blinatumomab-arm (95%-BI: NE; NE).

De veiligheid en werkzaamheid van BLINCYTO werden ook onderzocht in een open-label, multicentrisch, eenarmig onderzoek bij 93 pediatrische patiënten met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (tweede of later recidief in het beenmerg, recidief na een allogene HSCT, of refractair voor andere behandelingen, en ook met > 25% blasten in het beenmerg) (MT103-205). Dit onderzoek bestond uit twee delen: een dosisbereikonderzoek voor het bepalen van het juiste doseringsregime, gevolgd door een eenarmig werkzaamheidsonderzoek met gebruik van dit doseringsregime.

BLINCYTO werd als continue intraveneuze infusie toegediend. In het dosisbereikonderzoek werden doseringen tot 30 mcg/m²/dag onderzocht. De aanbevolen dosering voor de farmacokinetische (PK) expansie en het werkzaamheidsonderzoek werd bepaald op 5 mcg/m²/dag op dag 1-7 en 15 mcg/m²/dag op dag 8-28 voor cyclus 1, en 15 mcg/m²/dag op dag 1-28 voor daaropvolgende cycli. In geval van bijwerkingen was het mogelijk om de dosering aan te passen. Patiënten die reageerden op behandeling met BLINCYTO, maar die later een recidief doormaakten, kregen de mogelijkheid om opnieuw met BLINCYTO te worden behandeld.

De behandelde populatie (in het dosisbereik-, PK-expansie- en werkzaamheidsdeel van het onderzoek) bestond uit 70 patiënten die minimaal 1 infuus met BLINCYTO kregen toegediend in de aanbevolen dosis; het gemiddelde aantal behandelingscycli was 1,5. Van de behandelde patiënten was de mediane leeftijd 8 jaar (spreiding: 7 maanden tot 17 jaar), 40 van de 70 (57,1%) hadden een allogene HSCT ondergaan voordat ze BLINCYTO kregen, en 39 van de 70 (55,7%) hadden refractaire ziekte. De meeste patiënten hadden een hoge tumorlast (≥ 50% leukemische blasten in het beenmerg) bij baseline met een mediaan van 75,5% blasten in het beenmerg.

Twintig van de 70 (28,6%) patiënten bereikten in de eerste 2 behandelingscycli CR/CRh*, waarbij 17 van de 20 responsen (85%) in de eerste behandelingscyclus optraden. Vier patiënten bereikten M1-beenmerg, maar het herstel van hun perifere bloedbeeld voldeed niet aan de criteria voor CR of CRh*. Elf van de 20 patiënten (55%) die CR/CRh* bereikten, kregen een allogene HSCT. De CR/CRh* voor patiënten jonger dan 2 jaar was 40,0% (4/10), voor patiënten van 2 tot 6 jaar 30,0% (6/20) en voor patiënten van 7 tot 17 jaar 25,0% (10/40). Drie patiënten van < 1 jaar die refractair waren voor eerdere behandeling en zonder eerdere allogene HSCT kregen één cyclus BLINCYTO in een dosering van 5-15 mcg/m²/dag. Geen van de 3 patiënten van < 1 jaar bereikte een CR/CRh*, 1 patiënt had

progressieve ziekte (OS 2,3 maanden) en 2 waren non-responders (OS respectievelijk 1,1 maanden en 8,7 maanden). Het type bijwerkingen dat werd waargenomen bij zuigelingen was vergelijkbaar met die bij de totale populatie pediatrie patiënten. Zie tabel 12 voor de werkzaamheidsresultaten.

Tabel 12. Werkzaamheidsresultaten van patiënten van < 18 jaar met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL (MT103-205)

| | N = 70 |
|--|---------------------------------------|
| CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95%-BI] | 20 (28,6%) [18,4% – 40,6%] |
| CR, n (%) [95%-BI] | 11 (15,7%) [8,1% – 26,4%] |
| CRh [*] , n (%) [95%-BI] | 9 (12,9%) [6,1% – 23,0%] |
| Complete MRD-respons voor CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95%-BI] | 11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9] |
| CR, n1/n2 ^d (%) [95%-BI] | 6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3] |
| CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95%-BI] | 5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3] |
| Mediane recidiefvrije ^e overleving (RFS) ^e voor CR/CRh [*] [95%-BI] | 6,8 maanden [2,2 tot 12,0 maanden] |
| Mediane totale overleving [95%-BI] | 7,5 maanden [4,0 tot 11,8 maanden] |
| 100-dagen mortaliteitsratio na alloHSCT ^f | |
| n/N (%), [95%-BI] | 1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%] |

^a CR was gedefinieerd als M1-merg ($\leq 5\%$ blasten in het beenmerg), geen bewijs van circulerende blasten of extramedullaire ziekte en volledig herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 100.000/\text{microliter}$ en absoluut aantal neutrofielen [ANC] $> 1.000/\text{microliter}$) en geen recidief binnen 28 dagen.

^b CRh^{*} was gedefinieerd als M1-merg ($\leq 5\%$ blasten in het beenmerg), geen bewijs van circulerende blasten of extramedullaire ziekte en gedeeltelijk herstel van het perifere bloedbeeld (bloedplaatjes $> 50.000/\text{microliter}$ en ANC $> 500/\text{microliter}$) en geen recidief binnen 28 dagen.

^c Complete MRD-respons was gedefinieerd als een detecteerbare aanwijzing voor leukemische cellen via PCR of flowcytometrie.

^d n1: aantal patiënten dat MRD-respons bereikte en de respectieve remissiestatus; n2: aantal patiënten dat de respectieve remissiestatus bereikte. Eén CR/CRh^{*}-responder met ontbrekende MRD-gegevens werd als een MRD-non-responder beschouwd.

^e Recidief was gedefinieerd als hematologisch recidief (meer dan 25% blasten in het beenmerg na CR) of extramedullair recidief.

^f Alleen patiënten met HSCT in CR/CRh^{*}-remissie (zonder gebruik van middelen tegen leukemie voorafgaand aan HSCT) worden opgenomen in het onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van blinatumomab lijkt bij volwassen patiënten lineair te zijn over een doseringsbereik van 5 tot 90 mcg/m²/dag (ongeveer equivalent aan 9-162 mcg/dag). Bij continue intraveneuze infusie werd de steady-state-serumconcentratie (C_{ss}) binnen een dag bereikt en bleef deze stabiel in de tijd. De stijging van de gemiddelde C_{ss} was ongeveer proportioneel aan de dosering in het geteste bereik. Bij de klinische doseringen van 9 mcg/dag en 28 mcg/dag voor de behandeling van recidiverende of refractaire ALL was de gemiddelde (SD) C_{ss} respectievelijk 228 (356) pg/ml en 616 (537) pg/ml. De farmacokinetiek van blinatumomab bij patiënten met MRD-positieve precursor B-cel ALL was vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij patiënten met recidiverende of refractaire ALL.

Distributie

Het geschatte gemiddelde (standaarddeviatie - SD) verdelingsvolume gebaseerd op de terminale fase (V_z) was 4,35 (2,45) l bij continue intraveneuze infusie van blinatumomab.

Biotransformatie

De metabole route van blinatumomab is niet bepaald. Net als andere eiwittherapeutica wordt blinatumomab naar verwachting via katabole routes afgebroken tot kleinere peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De geschatte gemiddelde (SD) systemische klaring bij continue intraveneuze infusie bij patiënten die in klinische onderzoeken blinatumomab kregen toegediend, bedroeg 3,11 (2,98) l/u. De gemiddelde (SD) halfwaardetijd was 2,10 (1,41) uur. Bij de geteste klinische doseringen werden verwaarloosbare hoeveelheden blinatumomab in de urine uitgescheiden.

Lichaamsoppervlakte, geslacht en leeftijd

Er werd een farmacokinetische populatie-analyse uitgevoerd om de effecten van de demografische kenmerken op de farmacokinetiek van blinatumomab te beoordelen. De resultaten suggereren dat leeftijd (7 maanden tot 80 jaar) en geslacht geen invloed hebben op de farmacokinetiek van blinatumomab. Lichaamsoppervlak (0,37 tot 2,70 m²) heeft invloed op de farmacokinetiek van blinatumomab. Die invloed is echter te verwaarlozen bij volwassenen en dosering op basis van het lichaamsoppervlak wordt aanbevolen bij pediatrische patiënten.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken met blinatumomab uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Uit farmacokinetische analyses bleek dat de gemiddelde klaringswaarden van blinatumomab met een factor 2 verschilden tussen patiënten met een matig verminderde nierfunctie en patiënten met een normale nierfunctie. Er kon echter een grote variabiliteit tussen patiënten worden onderscheiden (CV% tot 96,8%) en de klaringswaarden bij patiënten met een verminderde nierfunctie lagen in wezen binnen het bereik dat werd waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie. Er valt naar verwachting geen klinisch betekenisvolle invloed van de nierfunctie op de klinische uitkomsten te verwachten.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken met blinatumomab uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Om het effect van een verminderde leverfunctie op de klaring van blinatumomab te beoordelen, werden de baselinewaarden van ALAT en ASAT gebruikt. Farmacokinetische populatie-analyse suggereert dat er geen verband bestaat tussen de ALAT- of ASAT-waarden en de klaring van blinatumomab.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van blinatumomab lijkt bij pediatrische patiënten met recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL lineair te zijn over een doseringsbereik van 5 tot 30 mcg/m²/dag. Bij de aanbevolen doseringen van 5 en 15 mcg/m²/dag waren de gemiddelde (SD) steady-state-concentratiewaarden (C_{ss}) respectievelijk 162 (179) en 533 (392) pg/ml. Het geschatte gemiddelde (SD) volume voor distributie (V_z), klaring (CL) en terminale halfwaardetijd (t_{1/2,z}) waren respectievelijk 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/uur/m² en 2,19 (1,53) uur.

De farmacokinetiek van blinatumomab bij patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL werd gekarakteriseerd met een geschat gemiddelde (SD) C_{ss} van respectievelijk 15 mcg/m²/dag en CL van 921 (1.010) pg/ml en 0,988 (0,450) l/u/m²; de waargenomen waarden worden niet als klinisch verschillend gezien van de waarden bij patiënten met refractaire of recidiverende precursor B-cel ALL. Het volume voor distributie en de halfwaardetijd konden niet worden geschat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, uitgevoerd met blinatumomab en het muriene surrogaatmolecuul, brachten de verwachte farmacologische effecten aan het licht (waaronder afgifte van cytokines, daling van het aantal leukocyten, B-celdepletie, daling van het aantal T-cellen, verminderde cellulariteit in lymfoïde weefsels). Deze veranderingen bleken reversibel na staking van de behandeling.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met blinatumomab. Bij een onderzoek naar embryofetale ontwikkelingstoxiciteit, uitgevoerd bij muizen, passeerde het muriene surrogaatmolecuul in beperkte mate de placenta (foetale/maternale serumconcentratie ratio < 1%) en induceerde dit geen embryofetale toxiciteit of teratogeniteit. De verwachte depletie van B- en T-cellen werd waargenomen bij drachtige muizen, maar hematologische effecten bij foetussen werden niet beoordeeld. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van behandelingsgerelateerde effecten op de vruchtbaarheid. In toxiciteitsonderzoeken met het muriene surrogaatmolecuul kwamen geen effecten op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen naar voren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Trehalosedihydraat
Lysinehydrochloride
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Oplossing (stabilisator)

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Lysinehydrochloride
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

5 jaar

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C of gedurende 4 uur bij 27 °C of lager.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing direct te worden verdund, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als de oplossing niet direct wordt verdund, vallen de bewaartijden en bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verdunde oplossing (bereide infuuszak)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 10 dagen bij 2 °C – 8 °C of gedurende 96 uur bij 27 °C of lager.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de bereide infuuszakken direct te worden gebruikt. Als de infuuszak niet direct wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking BLINCYTO bevat 1 injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en 1 injectieflacon met oplossing (stabilisator):

- 38,5 microgram blinatumomab poeder in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (elastomeerrubber), verzegeling (aluminium) en een flip-off-dop en
- 10 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (elastomeerrubber), verzegeling (aluminium) en een flip-off-dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aseptische bereiding

De infusie moet strikt aseptisch worden bereid. De bereiding van BLINCYTO moet:

- onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd door opgeleid personeel in overeenstemming met de richtlijnen voor goede klinische praktijken ten aanzien van de aseptische bereiding van parenterale producten;
- plaatsvinden in een laminaire-flowkast of biologische veiligheidskast met toepassing van de standaard voorzorgsmaatregelen voor het veilig hanteren van intraveneuze stoffen.

Het is van groot belang om de instructies voor bereiding en toediening in deze rubriek strikt op te volgen om medicatiefouten (waaronder onder- en overdosering) tot een minimum te beperken.

Andere instructies

- BLINCYTO is compatibel met infuuszakken/pompcassettes van polyolefine, di-ethylhexylftalaat-vrij PVC (DEHP-vrij PVC) of ethylvinylacetaat (EVA).
- Aan het eind van de infusie dient al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van de oplossing voor infusie

De volgende materialen heeft u ook nodig, maar zijn **niet** in de verpakking inbegrepen:

- Steriele wegwerpinjectiespuiten voor eenmalig gebruik
- Naald(en) 21-23 G (aanbevolen)
- Water voor injecties
- Infuuszak met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
 - Gebruik een voorgevulde infuuszak van 250 ml om het aantal aseptische transfers tot een minimum te beperken. **De doseringsberekeningen voor BLINCYTO zijn gebaseerd op een gebruikelijke overfill van 265 tot 275 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.**
 - Gebruik uitsluitend infuuszakken/pompcassettes van polyolefine, diethylhexylftalaat-vrij PVC (DEHP-vrij PVC) of ethylvinylacetaat (EVA).
- Intraveneuze lijn van polyolefine, DEHP-vrij PVC of EVA met een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micrometer).
 - Zorg ervoor dat de lijn compatibel is met de infuuspomp.

Reconstitueer BLINCYTO met water voor injecties. Reconstitueer BLINCYTO-injectieflacons niet met de oplossing (stabilisator).

Gebruik alleen de oplossing in de zak met de FINALE bereide BLINCYTO-oplossing voor infusie om de intraveneuze infuuslijn te primen. Niet primen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Reconstitutie van BLINCYTO

1. Bepaal het aantal BLINCYTO-injectieflacons dat nodig is voor een dosis en de infusieduur.
2. Reconstitueer met een injectiespuit elke injectieflacon BLINCYTO-poeder voor concentraat met 3 ml water voor injecties. Spuit het water langs de wanden van de BLINCYTO-injectieflacon en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
 - **Reconstitueer BLINCYTO-poeder voor concentraat niet met de oplossing (stabilisator).**
 - Toevoeging van het water voor injecties aan het poeder voor concentraat resulteert in een totaal volume van 3,08 ml met een uiteindelijke BLINCYTO-concentratie van 12,5 mcg/ml.
3. Draai de inhoud voorzichtig rond om overmatige schuimvorming te voorkomen.
 - **Niet schudden.**
4. Controleer de gereconstitueerde oplossing visueel op deeltjes of verkleuring, zowel tijdens het reconstitueren als voorafgaand aan infusie. De uiteindelijke oplossing moet helder tot licht opaal, kleurloos tot gelig zijn.
 - **De oplossing niet gebruiken als deze troebel is of bezinksel bevat.**

Bereiding van de BLINCYTO-infuuszak

Controleer de voorgeschreven dosering en infusieduur voor elke BLINCYTO-infuuszak. Om fouten te beperken, **gebruikt u de specifieke volumes zoals beschreven in tabel 13 en 14 om de BLINCYTO-infuuszak te bereiden.**

- Tabel 13 voor patiënten die 45 kg of meer wegen
 - Tabel 14 voor patiënten die minder dan 45 kg wegen
1. Gebruik een infuuszak voorgevuld met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie die doorgaans een totaal volume van 265 tot 275 ml bevat.
 2. Breng met een injectiespuit op aseptische wijze 5,5 ml van de oplossing (stabilisator) over in de infuuszak om deze te coaten. Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. Gooi de resterende oplossing (stabilisator) weg.
 3. Breng met een injectiespuit op aseptische wijze het vereiste volume gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing over naar de infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing

voor injectie en de oplossing (stabilisator). Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen.

- Zie tabel 13 voor patiënten die 45 kg of meer wegen voor het specifieke volume gereconstitueerde BLINCYTO.
 - Zie tabel 14 voor patiënten die minder dan 45 kg wegen (op BSA gebaseerde dosering) voor het specifieke volume gereconstitueerde BLINCYTO.
 - Gooi de injectieflacon met alle ongebruikte gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing weg.
4. Bevestig onder aseptische omstandigheden de intraveneuze lijn met het steriele 0,2-micron inlinefilter aan de infuuszak. Zorg ervoor dat de intraveneuze lijn compatibel is met de infuuspomp.
 5. Verwijder alle lucht uit de infuuszak. Dit is vooral van belang bij het gebruik van een ambulante infuuspomp.
 6. **Prime de intraveneuze infuuslijn alleen met de oplossing in de zak met de FINALE bereide BLINCYTO-oplossing** voor infusie.
 7. Bewaar de oplossing gekoeld bij 2 °C - 8 °C als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt.

Tabel 13. Voor patiënten die 45 kg of meer wegen: volumes natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, oplossing (stabilisator) en aan de infuuszak toe te voegen gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|------------|-----------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | 5,5 ml | |
| Gereconstitueerde BLINCYTO | | | | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | Volume | Injectieflacons |
| | | | | |
| 24 uur | 9 mcg/dag | 10 ml/uur | 0,83 ml | 1 |
| | 28 mcg/dag | 10 ml/uur | 2,6 ml | 1 |
| 48 uur | 9 mcg/dag | 5 ml/uur | 1,7 ml | 1 |
| | 28 mcg/dag | 5 ml/uur | 5,2 ml | 2 |
| 72 uur | 9 mcg/dag | 3,3 ml/uur | 2,5 ml | 1 |
| | 28 mcg/dag | 3,3 ml/uur | 8 ml | 3 |
| 96 uur | 9 mcg/dag | 2,5 ml/uur | 3,3 ml | 2 |
| | 28 mcg/dag | 2,5 ml/uur | 10,7 ml | 4 |

Tabel 14. Voor patiënten die minder dan 45 kg wegen: volumes natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, oplossing (stabilisator) en aan de infuuszak toe te voegen gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 24 uur | 5 mcg/m ² /dag | 10 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 0,7 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 0,66 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 0,61 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 0,56 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 0,52 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,47 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,43 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,38 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,33 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,29 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,24 ml | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,2 ml | 1 | | | |
| 24 uur | 15 mcg/m ² /dag | 10 ml/uur | 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 | | | |

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 48 uur | 5 mcg/m ² /dag | 5 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,94 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,85 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,76 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,67 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,57 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,48 ml | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,39 ml | 1 | | | |
| 48 uur | 15 mcg/m ² /dag | 5 ml/uur | 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 | | | |

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 72 uur | 5 mcg/m ² /dag | 3,3 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 ml | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,59 ml | 1 | | | |
| 72 uur | 15 mcg/m ² /dag | 3,3 ml/uur | 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 | | | |

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 96 uur | 5 mcg/m ² /dag | 2,5 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 2,8 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 2,4 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 2,3 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,9 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,5 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,97 ml | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,78 ml | 1 | | | |
| 96 uur | 15 mcg/m ² /dag | 2,5 ml/uur | 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 = 'Body Surface Area' (lichaamsoppervlak)

*De veiligheid van toediening van BLINCYTO bij een BSA van minder dan 0,4 m² is niet vastgesteld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1047/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2015
Datum van laatste hernieuwing: 9 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voor de lancering van BLINCYTO in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationaal bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van een educatief programma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten, en elk ander aspect van het programma.

Het educatief programma is bedoeld om te informeren over de belangrijke risico's met betrekking tot BLINCYTO, zoals medicatiefouten en neurologische voorvallen.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar BLINCYTO op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP) en patiënten/zorgverleners van wie verwacht wordt dat ze BLINCYTO voorschrijven, afleveren en gebruiken, voorzien worden van volgende educatieve materialen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Educatief materiaal voor apothekers
- Educatief materiaal voor verpleegkundigen
- Educatief materiaal voor patiënten/zorgverleners
- Patiëntenkaart

Het **educatief materiaal voor artsen** moet bevatten:

1. Een koppeling naar de **samenvatting van de productkenmerken (SPC)**
2. De **gids voor de artsen** moet de volgende essentiële onderdelen bevatten:
 - Opmerkingen over het belang van het melden van ADR's
 - Belangrijke informatie over de behandeling met BLINCYTO, over de toediening en posologie, de duur van hospitalisatie, het onderbreken en/of permanent staken van de behandeling
 - Verzoek om educatief materiaal te leveren aan apothekers, verpleegkundigen en patiënten/verzorgers
 - Verzoek om begeleiding van de patiënt en levering van educatief materiaal aan patiënten/verzorgers

Medicatiefouten

- Belangrijke informatie over medicatiefouten die zijn waargenomen met BLINCYTO

Neurologische voorvallen

- Belangrijke informatie over neurologische voorvallen die zijn waargenomen met BLINCYTO en de behandeling van neurotoxiciteit
- De aanbeveling om patiënten te monitoren op klachten en verschijnselen van neurotoxiciteit

De patiënt begeleiden

- Belangrijke boodschap om over te brengen tijdens patiëntbegeleiding, namelijk de aanbeveling voor patiënten:
 - Niet te rijden tijdens de behandeling met BLINCYTO
 - Hoe de risico's op medicatiefouten kunnen worden verkleind tijdens het gebruik van de infuuspomp
 - Contact op te nemen met de behandelend arts/verpleegkundige wanneer ze neurologische symptomen of problemen met de infuuspomp ervaren

Het **educatief materiaal voor apothekers** moet bevatten:

1. Een koppeling naar de **samenvatting van de productkenmerken (SPC)**
2. De **gids voor apothekers** moet de volgende essentiële onderdelen bevatten:
 - Opmerkingen over het belang van het melden van ADR's
 - Belangrijke informatie over medicatiefouten die zijn waargenomen met BLINCYTO en over de dosering van BLINCYTO
 - Belangrijke informatie over de reconstitutie- en bereidingsprocedures van BLINCYTO-oplossing voor infusie voor intraveneuze toediening onder aseptische omstandigheden, gebruik makende van aseptische technieken

Het **educatief materiaal voor verpleegkundigen** moet bevatten:

1. Een koppeling naar de **samenvatting van de productkenmerken (SPC)**
2. De **educatieve gids voor verpleegkundigen** moet de volgende essentiële onderdelen bevatten:
 - Opmerkingen over het belang van het melden van ADR's
 - Beschrijving van de toedieningsprocedures die specifiek zijn voor BLINCYTO
 - Belangrijke informatie over neurologische voorvallen, de monitoring van de patiënt en de behandeling van vroege klachten en verschijnselen van neurologische voorvallen
 - Belangrijke informatie over medicatiefouten die zijn waargenomen met BLINCYTO
 - Belangrijke boodschap om over te brengen tijdens patiëntbegeleiding, namelijk de aanbeveling voor patiënten:
 - Niet te rijden gedurende de behandeling met BLINCYTO
 - Hoe de risico's op medicatiefouten kunnen worden verkleind tijdens het gebruik van de infuuspomp
 - Contact op te nemen met de behandelend arts/verpleegkundige wanneer ze neurologische symptomen of problemen met de infuuspomp ervaren

Het **educatieve materiaal voor de patiënt (met inbegrip van zorgverleners)** moet bevatten:

1. De **informatiegids voor de patiënt** moet de volgende essentiële onderdelen bevatten:
 - Opmerkingen over het belang van het melden van ADR's
 - Beschrijving van de toedieningsprocedures van BLINCYTO en over hoe het risico op ME te verminderen gedurende het gebruik van de infuuspomp
 - Beschrijving van de belangrijkste klachten en/of verschijnselen van neurologische voorvallen en het belang van het onmiddellijk op de hoogte brengen van de behandelende arts of verpleegkundig als symptomen optreden
 - De aanbeveling voor patiënten om niet te rijden gedurende de behandeling met BLINCYTO

2. Een koppeling naar de **bijsluiter**

De **patiëntenkaart** moet bevatten:

- Een waarschuwing dat de patiënt BLINCYTO gebruikt voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, met inbegrip van noodsituaties
 - Contactgegevens van de voorschrijver van BLINCYTO
 - Startdatum van de behandeling met BLINCYTO
 - Informatie over wanneer de patiënt contact moet opnemen met de arts of verpleegkundige
 - Opmerkingen over het belang van het melden van ADR's
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving | Uiterste datum |
|---|-----------------------|
| Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): studie 20150136: een observationele studie naar de veiligheid en werkzaamheid, het gebruik en de behandelingspraktijken van blinatumomab*. | Q12025 |

* Het studieprotocol moet worden ontwikkeld en gepresenteerd op de PRAC-review binnen 2 maanden na besluit van de EG-Commissie.

| Beschrijving | Uiterste datum |
|--|-----------------------|
| Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): studie 20180130: een observationeel onderzoek om de langetermijnveiligheid van BLINCYTO, waaronder ontwikkelingsaspecten, HSCT en secundaire maligniteit verder te karakteriseren bij pediatrische patiënten met precursor B-cel ALL die zijn behandeld met blinatumomab of chemotherapie hebben ontvangen gevolgd door transplantatie. | Q42038 |

* Het studieprotocol moet worden ontwikkeld en gepresenteerd op de PRAC-review binnen 3 maanden na besluit van de EG-Commissie.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BLINCYTO 38,5 microgram poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie
Blinatumomab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon met poeder bevat 38,5 microgram blinatumomab.
Na reconstitutie met water voor injecties bevat elke injectieflacon 12,5 microgram/ml blinatumomab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: citroenzuurmonohydraat (E330), trehalosedihydraat, lysinehydrochloride, polysorbaat 80 (E433) en natriumhydroxide.
Oplossing (stabilisator): citroenzuurmonohydraat (E330), lysinehydrochloride, polysorbaat 80 (E433), natriumhydroxide en water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon met poeder.
1 injectieflacon met oplossing (stabilisator). Uitsluitend toevoegen aan de infuuszak met natriumchloride.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De gereconstitueerde oplossing niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1047/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

POEDER INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BLINCYTO 38,5 mcg poeder voor concentraat
Blinatumomab
IV gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

OPLOSSING (STABILISATOR) INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplossing (stabilisator).
BLINCYTO

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

Uitsluitend toevoegen aan de infuuszak met natriumchloride.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

BLINCYTO 38,5 microgram poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie blinatumomab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- U ontvangt ook het volgende leermateriaal van uw arts:
 - Een informatiebrochure voor patiënten en verzorgers. Deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie die u moet weten voordat u BLINCYTO krijgt toegediend en tijdens uw behandeling met BLINCYTO.
 - Een patiëntenkaart met de contactgegevens van uw arts of verpleegkundige en informatie over wanneer u contact moet opnemen met uw arts of verpleegkundige. Draag deze patiëntenkaart altijd bij u.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BLINCYTO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BLINCYTO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Het werkzame bestanddeel in BLINCYTO is blinatumomab. Dit is een geneesmiddel dat behoort tot de zogenoemde oncolytica (geneesmiddelen die de groei van een tumor remmen), die gericht zijn tegen kankercellen.

BLINCYTO wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met acute lymfoblastische leukemie. Acute lymfoblastische leukemie is een vorm van bloedkanker waarbij een bepaald type witte bloedcellen, de B-lymfocyten, gaan woekeren. Dit geneesmiddel werkt door uw afweersysteem in staat te stellen deze afwijkende witte bloedkankercellen aan te vallen en te vernietigen. BLINCYTO wordt gebruikt wanneer acute lymfoblastische leukemie terugkeert of niet heeft gereageerd op een eerdere behandeling (dit wordt 'recidiverende/refractaire acute lymfoblastische leukemie' genoemd).

Het wordt ook gebruikt bij volwassen patiënten met acute lymfoblastische leukemie bij wie er na de vorige behandeling een klein aantal kankercellen is achtergebleven (dit wordt 'minimale restziekte' genoemd).

BLINCYTO wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen (≥ 1 jaar), tieners en jongvolwassenen met acute lymfoblastische leukemie (ALL) wanneer eerdere behandelingen niet hebben gewerkt of niet meer werken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als een of meer van het onderstaande op u van toepassing is. Het kan zijn dat BLINCYTO niet geschikt is voor u:

- als u ooit neurologische klachten heeft gehad, bijvoorbeeld beven (of tremor), abnormale sensaties, toevallen, geheugenverlies, verwardheid, desoriëntatie, evenwichtsstoornissen of moeite met spreken. Als u nog steeds neurologische klachten of aandoeningen heeft, vertel dit dan aan uw arts. Als de leukemie bij u is uitgezaaid naar de hersenen en/of het ruggenmerg, moet uw arts dit mogelijk eerst behandelen, voordat de behandeling met BLINCYTO kan worden gestart. Uw arts zal eerst uw zenuwstelsel beoordelen en testen uitvoeren voordat hij/zij besluit dat u kunt worden behandeld met BLINCYTO. Mogelijk moet uw arts u tijdens de behandeling met BLINCYTO extra zorg verlenen.
- als u een actieve infectie heeft.
- als u bij een eerdere toediening van BLINCYTO een infusiereactie heeft gehad. Symptomen van een dergelijke reactie zijn onder andere een piepende ademhaling, plotselinge roodheid in de hals en het gezicht, opzwellen van het gezicht, moeite met ademen en een verlaagde of verhoogde bloeddruk.
- als u denkt dat u in de nabije toekomst vaccinaties nodig heeft, waaronder vaccinaties die nodig zijn voor reizen naar het buitenland. Sommige vaccins mogen niet worden toegediend twee weken voorafgaand aan, tijdens of in de maanden na behandeling met BLINCYTO. Uw arts zal controleren of u gevaccineerd kunt worden.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling met BLINCYTO last krijgt van een of meer van de onderstaande reacties. Mogelijk moeten deze worden behandeld en moet uw dosering worden aangepast.

- U krijgt toevallen, heeft moeite met praten of een onduidelijke spraak, raakt verward/gedesoriënteerd of bent snel uit balans.
- U krijgt koude rillingen of gaat bibberen, of u voelt warm aan. U dient uw temperatuur op te nemen, want het kan zijn dat u koorts heeft - dit kan duiden op een infectie.
- U krijgt op enig moment tijdens de infusie klachten, waaronder duizeligheid, flauwtegevoel, misselijkheid, zwelling van het gezicht, moeite met ademen, een piepende ademhaling of huiduitslag.
- U heeft ernstige en aanhoudende buikpijn, al dan niet gepaard gaande met misselijkheid en braken, want dit kan een teken zijn van een ernstige aandoening met mogelijk dodelijke afloop, bekend als pancreatitis (ontsteking van de pancreas).

Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op de klachten en verschijnselen van bovenstaande reacties.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens de behandeling met BLINCYTO. Uw arts zal met u de voorzorgsmaatregelen bespreken voor het gebruik van vaccins voor uw baby.

Voorafgaand aan elke infusiecyclus met BLINCYTO zal u medicatie toegediend krijgen die helpt om het risico op een mogelijk levensbedreigende complicatie, het zogenoemde tumorlysisyndroom, te verlagen. Dit syndroom wordt veroorzaakt door verstoring van de bloedchemie als gevolg van de afbraak van afstervende kankercellen. U kunt ook koortsverlagende geneesmiddelen toegediend krijgen.

Tijdens de behandeling, met name tijdens de eerste paar dagen na de start van de behandeling, kunt u last krijgen van een ernstige verlaging van het aantal witte bloedcellen (neutropenie), een ernstige verlaging van het aantal witte bloedcellen met koorts (febriele neutropenie), verhoogde leverenzymwaarden of een verhoogde urinezuurwaarde. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek uitvoeren om het aantal bloedcellen tijdens de behandeling met BLINCYTO te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

BLINCYTO mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar oud.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BLINCYTO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minstens 48 uur na de laatste behandeling. Overleg met uw arts of verpleegkundige over geschikte anticonceptiemethoden.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van BLINCYTO bij zwangere vrouwen bekend maar uitgaande van het werkingsmechanisme van BLINCYTO zou het uw ongeboren baby kunnen schaden. U mag BLINCYTO niet gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij uw arts denkt dat dit het beste geneesmiddel is voor u.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u zwanger wordt tijdens de behandeling met BLINCYTO. Uw arts zal met u de voorzorgsmaatregelen bespreken voor het gebruik van vaccinaties voor uw baby.

Borstvoeding

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens en gedurende minstens 48 uur na de laatste behandeling met BLINCYTO. Het is niet bekend of blinatumomab in de moedermelk wordt uitgescheiden maar een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuig, bedien geen zware machines en voer geen gevaarlijke werkzaamheden uit zolang u BLINCYTO krijgt toegediend. BLINCYTO kan neurologische klachten veroorzaken, zoals duizeligheid, toevallen, verwardheid, coördinatiestoornissen en evenwichtsstoornissen.

BLINCYTO bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per infusie van 24 uur, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt BLINCYTO toegediend?

BLINCYTO wordt toegediend via continue infusie in een ader (intraveneus) met een infuuspomp gedurende een periode van 4 weken (dit is 1 behandelingscyclus). Daarna volgt een onderbreking van 2 weken waarin geen infusie wordt gegeven. Gedurende elke behandelingscyclus blijft de infusiekatheter ononderbroken aangesloten.

BLINCYTO wordt meestal in 2 behandelingscycli toegediend, als u recidiverende/refractaire acute lymfoblastische leukemie heeft, of gedurende 1 behandelingscyclus als u acute lymfoblastische leukemie met minimale restziekte heeft. Als u op deze behandeling heeft gereageerd, kan uw arts besluiten om over te gaan tot nog eens maximaal 3 behandelingscycli. Het aantal behandelingscycli en welke dosis u zal worden toegediend zal afhangen van hoe u BLINCYTO verdraagt en hoe u op de behandeling reageert. Uw arts zal met u bespreken hoe lang de behandeling duurt. Aan pediatrische patiënten met hoog-risico eerste recidief van acute lymfoblastische leukemie wordt BLINCYTO gedurende 1 behandelingscyclus gegeven. De behandeling kan ook onderbroken worden, afhankelijk van hoe u BLINCYTO verdraagt.

Als u recidiverende/refractaire acute lymfoblastische leukemie heeft, wordt aanbevolen om de eerste 9 dagen van de behandeling en de eerste 2 dagen van de tweede cyclus in het ziekenhuis toe te dienen onder toezicht van een arts of verpleegkundige met ervaring in het gebruik van antikankermiddelen.

Als u acute lymfoblastische leukemie met minimale restziekte heeft, wordt aanbevolen om de eerste 3 dagen van de behandeling en de eerste 2 dagen van de daaropvolgende cycli in het ziekenhuis toe te dienen onder toezicht van een arts of verpleegkundige met ervaring in het gebruik van antikankermiddelen.

Voor pediatrische patiënten met hoog-risico eerste recidief van acute lymfoblastische leukemie wordt aanbevolen om de eerste 3 dagen van de behandelingscyclus met BLINCYTO in het ziekenhuis toe te dienen onder toezicht van een arts of verpleegkundige met ervaring in het gebruik van antikankermiddelen.

Aanbevolen wordt om de eerste 14 dagen van de behandeling in het ziekenhuis toe te dienen als u neurologische problemen heeft of heeft gehad. Uw arts zal met u bespreken of u de behandeling thuis kunt voortzetten na deze eerste opname in het ziekenhuis. Het kan tijdens de behandeling voorkomen dat de infuuszak door een verpleegkundige verwisseld moet worden.

Uw arts bepaalt met welke frequentie de infuuszak verwisseld moet worden, variërend van dagelijks tot elke 4 dagen. Afhankelijk van de frequentie van verwisselen kan de infusiesnelheid hoger of lager zijn.

Uw eerste cyclus

Als u 'recidiverende/refractaire acute lymfoblastische leukemie heeft en uw lichaamsgewicht 45 kg of meer bedraagt, is in uw eerste cyclus de aanbevolen startdoserings 9 microgram per dag gedurende 1 week. Uw arts kan besluiten om daarna uw dosering te verhogen tot 28 microgram per dag gedurende week 2, 3 en 4 van de behandeling.

Als uw lichaamsgewicht minder dan 45 kg bedraagt, wordt de aanbevolen startdoserings in uw eerste cyclus gebaseerd op uw gewicht en lengte. Uw arts kan besluiten om daarna uw dosering te verhogen gedurende week 2, 3 en 4 van de behandeling.

Als u acute lymfoblastische leukemie met minimale restziekte heeft, is uw dosering BLINCYTO in de eerste cyclus 28 microgram per dag.

Als u een pediatrische patiënt bent met hoog-risico eerste recidief van acute lymfoblastische leukemie en als u minder dan 45 kg weegt, wordt de aanbevolen dosis voor 1 behandelingscyclus gebaseerd op uw lengte en gewicht. Als u 45 kg of meer weegt, is uw dosis BLINCYTO 28 microgram per dag gedurende 1 behandelingscyclus.

Uw daaropvolgende cycli

Als uw arts bepaalt dat aan u meer cycli BLINCYTO kunnen worden toegediend en als u 45 kg of meer weegt, dan wordt de infuuspomp ingesteld op een dosering van 28 microgram per dag.

Als uw arts bepaalt dat aan u meer cycli BLINCYTO moeten worden toegediend en als u minder dan 45 kg weegt, dan wordt de infuuspomp ingesteld op een dosering die gebaseerd is op uw gewicht en lengte.

Medicatie voorafgaand aan elke cyclus BLINCYTO

Voorafgaand aan de behandeling met BLINCYTO krijgt u andere geneesmiddelen (premedicatie) toegediend om infusiereacties en andere mogelijke bijwerkingen te helpen beperken. Dit kunnen onder andere corticosteroïden zijn (bijv. dexamethason).

Infusiekatheter

Als u een infusiekatheter heeft, is het erg belangrijk om het gebied rondom de katheter schoon te houden; anders bestaat het risico dat u een infectie oploopt. Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u de katheterplaats moet verzorgen.

Infuuspomp en intraveneuze lijnen

Verander niet zelf de instellingen op de pomp, ook niet als er een probleem is of als het alarm afgaat. Alle wijzigingen van de pompinstellingen kunnen ertoe leiden dat er een te hoge of te lage dosis wordt toegediend.

Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige:

- als er een probleem is met de pomp of als het alarm afgaat;
- als de infuuszak leeg is voordat deze moet worden verwisseld;
- als de infuuspomp onverwachts stopt. Probeer niet zelf de infuuspomp opnieuw te starten.

Uw arts of verpleegkundige zal u advies geven over hoe u met de infuuspomp uw alledaagse activiteiten kunt voortzetten. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige van deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen of een combinatie daarvan:

- koude rillingen, huiveren, koorts, versnelde hartslag, verlaagde bloeddruk, pijnlijke spieren, vermoeidheid, hoesten, moeite met ademen, verwardheid, roodheid/zwelling/afscheiding ergens op het lichaam of op de plaats waar de infuuslijn is ingebracht – deze verschijnselen kunnen duiden op een infectie;

- neurologische voorvallen - beven (of tremor), verwardheid, verstoringen van de hersenfunctie (encefalopathie), moeite met communiceren (afasie), toevallen (convulsies);
- koorts, zwellingen, koude rillingen, verlaagde of verhoogde bloeddruk en vocht in de longen, die ernstige vormen kunnen aannemen – deze verschijnselen kunnen duiden op het cytokineafgiftesyndroom;
- ernstige en aanhoudende buikpijn, al dan niet gepaard gaande met misselijkheid en braken, want dit kan een teken zijn van een ernstige aandoening met mogelijk dodelijke afloop, bekend als pancreatitis (ontsteking van de pancreas).

Behandeling met BLINCYTO kan een verlaging van het aantal van bepaalde witte bloedcellen veroorzaken, met of zonder koorts (febriële neutropenie of neutropenie), of kan leiden tot verhoogde bloedwaarden van kalium, urinezuur en fosfaat en tot verlaagde bloedwaarden van calcium (tumorlyssyndroom). Uw arts zal tijdens de behandeling met BLINCYTO regelmatig bloedonderzoek uitvoeren.

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- infecties in het bloed, waaronder infecties met bacteriën, virussen of andere types infecties
- verlaging van het aantal van bepaalde witte bloedcellen, met of zonder koorts ((febriële) neutropenie, leukopenie), verlaagd aantal rode bloedcellen, verlaagd aantal bloedplaatjes
- koorts, zwellingen, koude rillingen, verlaagde of verhoogde bloeddruk en vocht in de longen, die ernstige vormen kunnen aannemen (cytokineafgiftesyndroom)
- slapeloosheid
- hoofdpijn, beven (of tremor)
- versnelde hartslag (tachycardie)
- lage bloeddruk
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- hoest
- misselijkheid, diarree, overgeven, constipatie, buikpijn
- huiduitslag
- rugpijn, pijn in armen of benen
- koorts (pyrexie), opzwellings van het gezicht, lippen, mond, tong of keel, waardoor moeite met slikken of ademen kan ontstaan (oedeem), koude rillingen
- lage waarden van antistoffen, de immunoglobulines, die het afweersysteem helpen om infecties te bestrijden (verlaagde immunoglobulines)
- verhoogde leverenzymwaarden (ALAT, ASAT, GGT)
- reacties in verband met de infusie, waaronder een piepende ademhaling, plotselinge roodheid in de hals en het gezicht, opzwellings van het gezicht, moeite met ademen, lage bloeddruk, hoge bloeddruk

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ernstige infectie die kan leiden tot orgaanfalen en shock, met mogelijk dodelijke afloop (sepsis)
- longontsteking (pneumonie)
- schimmelinfectie
- verhoogd aantal witte bloedcellen (leukocytose), verlaagd aantal van bepaalde witte bloedcellen (lymfopenie)
- allergische reactie
- complicaties die optreden na de behandeling tegen kanker, met als gevolg verhoogde bloedwaarden van kalium, urinezuur en fosfaat en verlaagde bloedwaarden van calcium (tumorlyssyndroom)
- verwardheid, desoriëntatie
- verstoringen van de hersenfunctie (encefalopathie), zoals moeite met communiceren (afasie), huidtintelingen (paresthesie), toevallen, moeite met denken of denkprocessen, geheugenproblemen, problemen met het regelen van spierbewegingen (ataxie)

- slaperigheid (somnolentie), verdoofd gevoel, duizeligheid
- zenuwproblemen ter hoogte van het hoofd en de hals, zoals gezichtsstoornissen, hangend ooglid en/of verzakking van de spieren aan een kant van het gezicht, moeite met horen of moeite met slikken (hersenzenuwaandoeningen)
- piepende ademhaling of kortademigheid (dyspneu), benauwdheid (respiratoir falen)
- plotselinge roodheid in de hals en het gezicht
- hoesten met slijm
- verhoogde bilirubinewaarde in het bloed
- botpijn
- pijn op de borst of andere pijn
- verhoogde waarden van sommige enzymen waaronder bloedenzymen
- gewichtstoename

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- buitensporige activatie van witte bloedcellen in samenhang met ontsteking (hemofagocyttaire lymfocytose)
- zwelling van de lymfeklieren (lymfadenopathie)
- koorts, zwellingen, koude rillingen, verlaagde of verhoogde bloeddruk en vocht in de longen, die ernstige vormen kunnen aannemen en een dodelijke afloop kunnen hebben (cytokinestorm)
- een aandoening waarbij vocht weglekt uit de haarvaten naar de omliggende weefsels (capillaireleksyndroom)
- moeite met praten

Bovendien kunnen de bijwerkingen die vaker kunnen optreden bij adolescenten en kinderen, bestaan uit:

- verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie), verlaging van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), verlaging van het aantal van bepaalde witte bloedcellen (leukopenie)
- koorts (pyrexie)
- reacties gerelateerd aan infusie, zoals zwelling van het gezicht, lage bloeddruk, hoge bloeddruk (infusiegerelateerde reactie)
- gewichtstoename
- hoge bloeddruk (hypertensie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons:

- Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde vloeistof (BLINCYTO-oplossing):

- Bij bewaren in de koelkast moet de gereconstitueerde oplossing binnen 24 uur worden gebruikt. Als alternatief kunnen de injectieflacons tot maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (maximaal 27 °C) worden bewaard.

Verdunde oplossing (bereide infuuszak):

Als de infuuszak thuis wordt verwisseld:

- Infuuszakken die BLINCYTO-oplossing voor infusie bevatten, worden afgeleverd in een speciale verpakking met koelelementen.
 - De verpakking niet openen.
 - De verpakking op kamertemperatuur bewaren (maximaal 27 °C).
 - De verpakking niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
- De verpakking wordt geopend door de verpleegkundige en de infuuszak wordt tot de infusie in de koelkast bewaard.
- Bij bewaren in de koelkast moeten infuuszakken binnen 10 dagen na bereiding worden gebruikt.
- Eenmaal op kamertemperatuur (maximaal 27 °C) wordt de oplossing binnen 96 uur via infusie ingebracht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is blinatumomab. Elke injectieflacon met poeder bevat 38,5 microgram blinatumomab. Reconstitutie met water voor injecties resulteert in een uiteindelijke blinatumomabconcentratie van 12,5 microgram/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat (E330), trehalosedihydraat, lysinehydrochloride, polysorbaat 80 (E433) en natriumhydroxide.
- De oplossing (stabilisator) bevat citroenzuurmonohydraat (E330), lysinehydrochloride, polysorbaat 80 (E433), natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet BLINCYTO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BLINCYTO is een poeder voor concentraat en een oplossing voor oplossing voor infusie.

Elke verpakking BLINCYTO bevat:

- 1 glazen injectieflacon, die wit tot gebroken wit poeder bevat.
- 1 glazen injectieflacon, die een kleurloze tot gelige, heldere oplossing bevat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

BLINCYTO-oplossing voor infusie wordt met een infuuspomp als continue intraveneuze infusie bij een constante infusiesnelheid toegediend gedurende maximaal 96 uur.

Recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL

De aanbevolen dagelijkse dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Patiënten die 45 kg of meer wegen, ontvangen een vaste dagelijkse dosis en voor patiënten die minder dan 45 kg wegen, wordt de dagelijkse dosis berekend aan de hand van het lichaamsoppervlak (BSA) van de patiënt. Zie onderstaande tabel voor de aanbevolen dagelijkse dosis voor recidiverende of refractaire precursor B-cel ALL.

| Lichaams- gewicht | Cyclus 1 | | | Daaropvolgende cycli | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Dag 1-7 | Dag 8-28 | Dag 29-42 | Dag 1-28 | Dag 29-42 |
| 45 kg of meer (<i>vaste dosering</i>) | 9 mcg/dag via continue infusie | 28 mcg/dag via continue infusie | Behandelings vrij interval van 14 dagen | 28 mcg/dag via continue infusie | Behandelings vrij interval van 14 dagen |
| Minder dan 45 kg (<i>op BSA gebaseerde dosering</i>) | 5 mcg/m ² /dag via continue infusie (<i>mag 9 mcg/dag niet overschrijden</i>) | 15 mcg/m ² /dag via continue infusie (<i>mag 28 mcg/dag niet overschrijden</i>) | | 15 mcg/m ² /dag via continue infusie (<i>mag 28 mcg/dag niet overschrijden</i>) | |

Pediatrie patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL mogen 1 cyclus behandeling met BLINCYTO ontvangen na inductie en 2 cycli consolidatiechemotherapie. Zie onderstaande tabel voor de aanbevolen dagelijkse dosis aan de hand van lichaamsgewicht voor

pediatrische patiënten met hoog-risico eerste recidief precursor B-cel ALL na de inductiechemotherapie.

| Eén consolidatiecyclus | Lichaamsgewicht 45 kg of meer (vaste dosering) | Lichaamsgewicht minder dan 45 kg (op BSA gebaseerde dosering) |
|------------------------|---|---|
| Dag 1-28 | 28 mcg/dag | 15 mcg/m ² /dag (mag 28 mcg/dag niet overschrijden) |

MRD-positieve precursor B-cel ALL

De aanbevolen dosering BLINCYTO gedurende elke behandelingscyclus van 4 weken is 28 mcg/dag.

Het startvolume (270 ml) is hoger dan het aan de patiënt toegediende volume (240 ml) ter compensatie van het primen van de infuuslijn en om te garanderen dat de patiënt de volledige dosis BLINCYTO krijgt.

Infundeer de bereide finale BLINCYTO-oplossing voor infusie volgens de instructies op het etiket op de geprepareerde infuuszak bij een van de volgende constante infusiesnelheden:

- een infusiesnelheid van 10 ml/u met een infusieduur van 24 uur
- een infusiesnelheid van 5 ml/u met een infusieduur van 48 uur
- een infusiesnelheid van 3,3 ml/u met een infusieduur van 72 uur
- een infusiesnelheid van 2,5 ml/u met een infusieduur van 96 uur

De infusieduur wordt bepaald door de behandelende arts, met inachtneming van de frequentie waarmee de infuuszak verwisseld moet worden en het gewicht van de patiënt. De beoogde therapeutische dosis BLINCYTO die wordt toegediend verandert niet.

Aseptische bereiding

De infusie moet strikt aseptisch worden bereid. De bereiding van BLINCYTO moet:

- onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd door opgeleid personeel in overeenstemming met de richtlijnen voor goede klinische praktijken ten aanzien van de aseptische bereiding van parenterale producten;
- plaatsvinden in een laminaire-flowkast of biologische veiligheidskast met toepassing van de standaard voorzorgsmaatregelen voor het veilig hanteren van intraveneuze stoffen.

Het is van groot belang om de instructies voor bereiding en toediening in deze rubriek strikt op te volgen om medicatiefouten (waaronder onder- en overdosering) tot een minimum te beperken.

Andere instructies

- BLINCYTO is compatibel met infuuszakken/pompcassettes van polyolefine, di-ethylhexylftalaat-vrij PVC (DEHP-vrij PVC) of ethylvinylacetaat (EVA).
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient aan het eind van de infusie te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van de oplossing voor infusie

De volgende materialen heeft u ook nodig, maar zijn **niet** in de verpakking inbegrepen:

- Steriele wegwerpinjectiespuiten voor eenmalig gebruik
- Naald(en) 21-23 G (aanbevolen)
- Water voor injecties

- Infuuszak met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
 - Gebruik een voorgevulde infuuszak van 250 ml om het aantal aseptische transfers tot een minimum te beperken. **De doseringsberekeningen voor BLINCYTO zijn gebaseerd op een gebruikelijke overfill van 265 tot 275 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.**
 - Gebruik uitsluitend infuuszakken/pompcassettes van polyolefine, diethylhexylftalaat-vrij PVC (DEHP-vrij PVC) of ethylvinylacetaat (EVA).
- Intraveneuze lijn van polyolefine, DEHP-vrij PVC of EVA met een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micrometer).
 - Zorg ervoor dat de lijn compatibel is met de infuuspomp.

Reconstitueer BLINCYTO met water voor injecties. Reconstitueer BLINCYTO-injectieflacons niet met de oplossing (stabilisator).

Gebruik alleen de oplossing in de zak met de FINALE bereide BLINCYTO-oplossing voor infusie om de intraveneuze infuuslijn te primen. Niet primen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Reconstitutie van BLINCYTO

1. Bepaal het aantal BLINCYTO-injectieflacons dat nodig is voor een dosis en de infusieduur.
2. Reconstitueer met een injectiespuit elke injectieflacon BLINCYTO-poeder voor concentraat met 3 ml water voor injecties. Spuit het water langs de wanden van de BLINCYTO-injectieflacon en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
 - **Reconstitueer BLINCYTO-poeder voor concentraat niet met de oplossing (stabilisator).**
 - Toevoeging van het water voor injecties aan het poeder voor concentraat resulteert in een totaal volume van 3,08 ml met een uiteindelijke BLINCYTO-concentratie van 12,5 mcg/ml.
3. Draai de inhoud voorzichtig rond om overmatige schuimvorming te voorkomen.
 - **Niet schudden.**
4. Controleer de gereconstitueerde oplossing visueel op deeltjes of verkleuring, zowel tijdens het reconstitueren als voorafgaand aan infusie. De uiteindelijke oplossing moet helder tot licht opaal, kleurloos tot gelig zijn.
 - **De oplossing niet gebruiken als deze troebel is of bezinksel bevat.**

Bereiding van BLINCYTO-infuuszak

Controleer de voorgeschreven dosering en infusieduur voor elke BLINCYTO-infuuszak. Om fouten te beperken **gebruikt u de specifieke volumes zoals beschreven in tabel 1 en 2 om de BLINCYTO-infuuszak te bereiden.**

- Tabel 1 voor patiënten die 45 kg of meer wegen
 - Tabel 2 voor patiënten die minder dan 45 kg wegen
1. Gebruik een infuuszak voorgevuld met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie die doorgaans een totaal volume van 265 tot 275 ml bevat.
 2. Breng met een injectiespuit op aseptische wijze 5,5 ml van de oplossing (stabilisator) over in de infuuszak om deze te coaten. Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. Gooi de resterende oplossing (stabilisator) weg.
 3. Breng met een injectiespuit op aseptische wijze het vereiste volume gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing over in de infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en de oplossing (stabilisator). Meng de inhoud van de zak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen.
 - Zie tabel 1 voor patiënten die 45 kg of meer wegen voor het specifieke volume gereconstitueerde BLINCYTO.
 - Zie tabel 2 voor patiënten die minder dan 45 kg wegen (op BSA gebaseerde dosering) voor het specifieke volume gereconstitueerde BLINCYTO.

- Gooi de injectieflacon met alle ongebruikte gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing weg.
4. Bevestig onder aseptische omstandigheden de intraveneuze lijn met het steriele 0,2-micron inlinefilter aan de infuuszak. Zorg ervoor dat de intraveneuze lijn compatibel is met de infuuspomp.
 5. Verwijder alle lucht uit de infuuszak. Dit is vooral van belang bij het gebruik van een ambulante infuuspomp.
 6. **Prime de intraveneuze infuuslijn alleen met de bereide oplossing in de zak met de FINALE bereide BLINCYTO-oplossing voor infusie.**
 7. Bewaar de oplossing gekoeld bij 2 °C - 8 °C als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt.

Tabel 1. Voor patiënten die 45 kg of meer wegen: volumes natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, oplossing (stabilisator) en aan de infuuszak toe te voegen gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|------------|-----------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | Volume | Injectieflacons |
| 24 uur | 9 mcg/dag | 10 ml/uur | 0,83 ml | 1 |
| | 28 mcg/dag | 10 ml/uur | 2,6 ml | 1 |
| 48 uur | 9 mcg/dag | 5 ml/uur | 1,7 ml | 1 |
| | 28 mcg/dag | 5 ml/uur | 5,2 ml | 2 |
| 72 uur | 9 mcg/dag | 3,3 ml/uur | 2,5 ml | 1 |
| | 28 mcg/dag | 3,3 ml/uur | 8 ml | 3 |
| 96 uur | 9 mcg/dag | 2,5 ml/uur | 3,3 ml | 2 |
| | 28 mcg/dag | 2,5 ml/uur | 10,7 ml | 4 |

Tabel 2. Voor patiënten die minder dan 45 kg wegen: volumes natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, oplossing (stabilisator) en aan de infuuszak toe te voegen gereconstitueerde BLINCYTO-oplossing

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 24 uur | 5 mcg/m ² /dag | 10 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 0,7 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 0,66 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 0,61 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 0,56 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 0,52 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,47 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,43 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,38 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,33 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,29 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,24 ml | 1 |
| 0,4 – 0,49 | 0,2 ml | 1 | | | |
| 24 uur | 15 mcg/m ² /dag | 10 ml/uur | 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 | | | |

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 48 uur | 5 mcg/m ² /dag | 5 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,94 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,85 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,76 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,67 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,57 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,48 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,39 ml | 1 |
| 48 uur | 15 mcg/m ² /dag | 5 ml/uur | 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 |

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 72 uur | 5 mcg/m ² /dag | 3,3 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,59 ml | 1 |
| 72 uur | 15 mcg/m ² /dag | 3,3 ml/uur | 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 |

| Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (startvolume) | | | | 250 ml (gebruikelijk overfillvolume van 265 tot 275 ml) | |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| Oplossing (stabilisator) (vast volume voor infusieduur van 24, 48, 72 en 96 uur) | | | | 5,5 ml | |
| Infusieduur | Dosering | Infusiesnelheid | BSA (m ²)* | Gereconstitueerde BLINCYTO | |
| | | | | Volume | Injectieflacons |
| 96 uur | 5 mcg/m ² /dag | 2,5 ml/uur | 1,5 – 1,59 | 2,8 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 2,4 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 2,3 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,9 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,5 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,97 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,78 ml | 1 |
| 96 uur | 15 mcg/m ² /dag | 2,5 ml/uur | 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 = 'Body Surface Area' (lichaamsoppervlak)

*De veiligheid van toediening van BLINCYTO bij een BSA van minder dan 0,4 m² is niet vastgesteld.

Zie rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken, voor instructies voor toediening.

Wijze van toediening

Belangrijke opmerking: spoel de BLINCYTO-infuuslijn niet, met name bij het wisselen van de infuuszakken. Spoelen tijdens het wisselen van de infuuszakken of bij voltooiing van de infusie kan leiden tot overmatige dosering en bijbehorende complicaties. Bij toediening via een multi-lumen veneuze katheter moet BLINCYTO via een apart lumen worden geïnfundeerd.

BLINCYTO-oplossing voor infusie wordt met een infuuspomp als continue intraveneuze infusie bij een constante infusiesnelheid toegediend gedurende een periode van maximaal 96 uur.

De BLINCYTO-oplossing voor infusie moet worden toegediend via een intraveneuze lijn die een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micrometer) bevat.

Om redenen van steriliteit moet de infuuszak minstens elke 96 uur door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden verwisseld.

Bewaarcondities en houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons:

5 jaar (2 °C – 8 °C)

Gereconstitueerde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C of gedurende 4 uur bij 27 °C of lager.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing direct te worden verdund, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als de oplossing niet direct wordt verdund, vallen de bewaartijden en bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verdunde oplossing (bereide infuuszak)

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 10 dagen bij 2 °C – 8 °C of gedurende 96 uur bij 27 °C of lager.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de bereide infuuszakken direct te worden gebruikt. Als de infuuszak niet direct wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.