

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning.

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En injektionsflaska med pulver innehåller 38,5 mikrogram blinatumomab.

Rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig koncentration av blinatumomab på 12,5 mikrogram/ml.

Blinatumomab produceras i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning.

BLINCYTO pulver (pulver till koncentrat): Vitt till benvitt pulver.

Lösning (stabiliseringsmedel): Färglös till något gulaktig, klar lösning med pH 7.0.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med CD19-positiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Patienter med Philadelphiakromosompositiv pre-B-cells ALL ska ha genomgått misslyckad behandling med minst 2 tyrosinkinashämmare (TKI:er) och inte ha några andra behandlingsalternativ.

BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL med MRD (minimal residual disease) positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen.

BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 år eller äldre med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B-cells ALL, som är refraktär eller recidiverande efter minst två tidigare behandlingar eller recidiverande efter tidigare allogen hematopoetisk stamcellstransplantation.

BLINCYTO är indicerat som monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 år eller äldre vid första recidiv av Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv högrisk pre-B-cells ALL som del av konsolideringsbehandlingen (se avsnitt 4.2).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter. Patienter som behandlas med BLINCYTO ska ges utbildningsbroschyren för patienter och vårdgivare och patientkortet.

För behandlingen av recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL rekommenderas det att patienter är inläggande på sjukhus under de första 9 dagarna i den första cykeln och de första 2 dagarna i den andra cykeln.

För behandlingen av Philadelphiakromosomnegativ MRD-positiv pre-B-cells ALL rekommenderas det att patienter är inläggande på sjukhus under de första 3 dagarna i den första cykeln och de första 2 dagarna i efterföljande cykler.

För pediatrika patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL rekommenderas sjukhusinläggning under minst de första 3 dagarna av cykeln.

Hos patienter som har haft eller har en kliniskt betydelsefull sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4) rekommenderas inläggning på sjukhus under minst de första 14 dagarna i den första cykeln. För den andra cykeln rekommenderas sjukhusinläggning under minst 2 dagar, och det kliniska ställningstagandet ska baseras på hur väl BLINCYTO tolererades i den första cykeln. Försiktighet ska iakttas eftersom det har observerats sena fall av en första neurologisk biverkning.

För start av alla senare cykler eller vid återstart av infusionen (t.ex. om behandlingen avbryts under 4 timmar eller mer) rekommenderas övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal eller sjukhusinläggning.

### Dosering

#### *Recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL*

Patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL kan få 2 behandlingscykler. En enskild behandlingscykel utgörs av en 28 dagar (4 veckor) lång kontinuerlig intravenös infusion. Behandlingscyklerna åtskiljs av en 14 dagar (2 veckor) lång behandlingsfri period.

Patienter som har uppnått komplett remission (CR/CRh\*) efter 2 behandlingscykler kan få upp till 3 ytterligare cykler med BLINCYTO som konsolidering, baserat på individuell bedömning av patientens nytta av behandlingen mot eventuella risker.

Rekommenderad dygnsdos baseras på kroppsvikt (se tabell 1). Patienter som väger 45 kg eller mer får en fast dos. För patienter som väger mindre än 45 kg beräknas dosen med hjälp av patientens kroppsyta (BSA).

**Tabell 1. Rekommenderad BLINCYTO-dos för recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL**

Kroppsvikt	Cykel 1			Efterföljande cykler	
	Dag 1–7	Dag 8–28	Dag 29–42	Dag 1–28	Dag 29–42
45 kg eller mer ( <i>fast dos</i> )	9 µg/dygn som kontinuerlig infusion	28 µg/dygn som kontinuerlig infusion	14 dagars behandlingsfri period	28 µg/dygn som kontinuerlig infusion	14 dagars behandlingsfri period
Mindre än 45 kg ( <i>BSA-basera d dos</i> )	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn som kontinuerlig infusion (får ej överskrida 9 µg/dygn)	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn som kontinuerlig infusion (får ej överskrida 28 µg/dygn)		15 µg/m <sup>2</sup> /dygn som kontinuerlig infusion (får ej överskrida 28 µg/dygn)	

*Första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL*

Pediatrika patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL kan få 1 cykel av BLINCYTO-behandling efter induktionsbehandling och 2 block av konsolideringskemoterapi. En enskild behandlingscykel utgörs av en 28 dagar (4 veckor) lång kontinuerlig infusion. Se tabell 2 för rekommenderad dygnsdos efter kroppsvikt för pediatrika patienter.

**Tabell 2. Rekommenderad BLINCYTO-dos till pediatrika patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL efter induktionskemoterapi**

En konsolideringscykel	Kroppsvikt på 45 kg eller mer ( <i>fast dos</i> )	Kroppsvikt på mindre än 45 kg ( <i>BSA-baserad dos</i> )
Dag 1–28	28 µg/dygn	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn (får inte överskrida 28 µg/dygn)

*Premedicinering och rekommendation angående annan behandling*

Hos vuxna patienter ska dexametason 20 mg administreras intravenöst 1 timme före start av varje behandlingscykel med BLINCYTO.

Hos pediatrika patienter ska dexametason 10 mg/m<sup>2</sup> (får ej överskrida 20 mg) administreras oralt eller intravenöst 6 till 12 timmar innan starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1). Detta ska efterföljas av dexametason 5 mg/m<sup>2</sup> oralt eller intravenöst inom 30 minuter innan starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1).

Febernedsättande medel (t.ex. paracetamol) rekommenderas för att sänka febern under de första 48 timmarna i varje behandlingscykel.

Intratekalt cytostatika rekommenderas före och under behandlingen med BLINCYTO som profylax mot ALL-recidiv i centrala nervsystemet.

*Förbehandling av patienter med stor tumörbörda*

Patienter med ≥ 50 % leukemiska blaster i benmärgen eller > 15 000 leukemiska blaster/mikroliter i perifert blod ska förbehandlas med dexametason (högst 24 mg/dygn).

### *MRD-positiv pre-B-cells ALL*

När BLINCYTO-behandling av patienter med Philadelphiakromosomnegativ MRD-positiv pre-B-cells ALL övervägs ska kvantifierbar MRD bekräftas i en validerad analys med en lägsta sensitivitet på  $10^{-4}$  (se avsnitt 5.1). Klinisk analys av MRD, oavsett val av teknik, ska utföras av ett kvalificerat laboratorium som är bekant med tekniken och följer väletablerade tekniska riktlinjer.

Patienterna kan få 1 cykel induktionsbehandling följt av upp till 3 ytterligare cykler av BLINCYTO som konsolidering. En enskild behandlingscykel av BLINCYTO som induktion eller konsolidering utgörs av en 28 dagar (4 veckor) lång kontinuerlig intravenös infusion följt av en 14 dagar (2 veckor) lång behandlingsfri period (totalt 42 dagar). Majoriteten av patienterna som svarar på blinatumomab uppnår ett svar efter 1 cykel (se avsnitt 5.1). Därför ska den behandlande läkaren utvärdera den potentiella nyttan och riskerna med fortsatt behandling av patienter som inte uppvisar hematologisk eller klinisk förbättring efter 1 behandlingscykel.

Rekommenderad dos (för patienter som väger minst 45 kg):

<b>Behandlingscykel(ler)</b>	
<b>Induktionscykel 1</b>	
<b>Dag 1–28</b>	<b>Dag 29–42</b>
28 µg/dygn	14 dagars behandlingsfri period
<b>Konsolideringscykel 2–4</b>	
<b>Dag 1–28</b>	<b>Dag 29–42</b>
28 µg/dygn	14 dagars behandlingsfri period

### *Premedicinering och rekommendation angående annan behandling*

Prednison 100 mg intravenöst eller motsvarande (t.ex. dexametason 16 mg) ska administreras 1 timme före start av varje behandlingscykel med BLINCYTO.

Febernedsättande medel (t.ex. paracetamol) rekommenderas för att sänka febern under de första 48 timmarna i varje behandlingscykel.

Intratekalt cytostatika rekommenderas före och under behandlingen med BLINCYTO som profylax mot ALL-recidiv i centrala nervsystemet.

### *Dosjusteringar*

För patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL och patienter med Philadelphiakromosomnegativ MRD-positiv pre-B-cells ALL som får BLINCYTO ska det övervägas att avbryta BLINCYTO-behandlingen temporärt eller permanent, beroende på vad som är lämpligt, vid följande svåra (grad 3) eller livshotande (grad 4) reaktioner (se avsnitt 4.4): cytokinfrisättningssyndrom, tumörlyssyndrom, neurologisk toxicitet, förhöjda levervärden och all annan kliniskt relevant toxicitet.

Om behandlingsavbrottet efter en biverkning inte är längre än 7 dagar ska samma cykel fortsättas till totalt 28 dagars infusion, där infusionsdagarna både före och efter avbrottet i den cykeln räknas med. Om avbrottet är längre än 7 dagar ska en ny cykel startas. Om det tar mer än 14 dagar för patienten att återhämta sig från den behandlingsrelaterade toxiciteten ska BLINCYTO-behandlingen avbrytas permanent, om inte annat anges i tabellen nedan.

<b>Toxicitet</b>	<b>Grad*</b>	<b>Åtgärd för patienter som väger 45 kg eller mer</b>	<b>Åtgärd för patienter som väger mindre än 45 kg</b>
Cytokin-frisättnings-syndrom, tumörlys-syndrom	Grad 3	Avbryt BLINCYTO tills patienten återhämtat sig, återuppta därefter BLINCYTO-behandling med dosen 9 µg/dygn. Öka till 28 µg/dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer.	Avbryt BLINCYTO tills patienten återhämtat sig, återuppta därefter BLINCYTO-behandling med dosen 5 µg/m <sup>2</sup> /dygn. Öka till 15 µg/m <sup>2</sup> /dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer.
	Grad 4	Avsluta BLINCYTO permanent.	Avsluta BLINCYTO permanent.
Neurologisk toxicitet	Kramper	Avsluta BLINCYTO permanent om patienten drabbas av fler än ett krampanfall.	Avsluta BLINCYTO permanent om patienten drabbas av fler än ett krampanfall.
	Grad 3	Avbryt BLINCYTO tills endast lindriga (högst grad 1) besvär återstår och under minst 3 dygn. Återuppta därefter BLINCYTO-behandling med dosen 9 µg/dygn. Öka till 28 µg/dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer. Vid återinsättning ska patienten premedicineras med 24 mg dexametason. Sänk sedan dosen dexametason stegvis under 4 dagar. Om de neurologiska besvären återkommer vid dosen 9 µg/dygn eller om det tar mer än 7 dagar för patienten att återhämta sig neurologiskt ska BLINCYTO avslutas permanent.	Avbryt BLINCYTO tills endast lindriga (högst grad 1) besvär återstår och under minst 3 dygn. Återuppta därefter BLINCYTO-behandling med dosen 5 µg/m <sup>2</sup> /dygn. Öka till 15 µg/m <sup>2</sup> /dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer. Om de neurologiska besvären återkommer vid dosen 5 µg/m <sup>2</sup> /dygn eller om det tar mer än 7 dagar för patienten att återhämta sig ska BLINCYTO avslutas permanent.
	Grad 4	Avsluta BLINCYTO permanent.	Avsluta BLINCYTO permanent.
Förhöjda levervärden	Grad 3	Om det är kliniskt relevant ska BLINCYTO avbrytas tills endast lindrig (högst grad 1) leverpåverkan kvarstår. Återuppta därefter BLINCYTO med dosen 9 µg/dygn. Öka till 28 µg/dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer.	Om det är kliniskt relevant ska BLINCYTO avbrytas tills endast lindrig (högst grad 1) leverpåverkan kvarstår. Återuppta därefter BLINCYTO med dosen 5 µg/m <sup>2</sup> /dygn. Öka till 15 µg/m <sup>2</sup> /dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer.
	Grad 4	Överväg att avsluta BLINCYTO permanent.	Överväg att avsluta BLINCYTO permanent.
Andra kliniskt relevanta (avgörs av behandlande läkare) biverkningar	Grad 3	Avbryt BLINCYTO tills endast lindriga besvär (högst grad 1) återstår. Återuppta därefter BLINCYTO med dosen 9 µg/dygn. Öka till 28 µg/dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer.	Avbryt BLINCYTO tills endast lindriga besvär (högst grad 1) återstår. Återuppta därefter BLINCYTO med dosen 5 µg/m <sup>2</sup> /dygn. Öka till 15 µg/m <sup>2</sup> /dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer.
	Grad 4	Överväg att avsluta BLINCYTO permanent.	Överväg att avsluta BLINCYTO permanent.

\* Baserat på gemensamma terminologikriterier för biverkningar från National Cancer Institute (NCI-CTCAE) version 4.0. Grad 3 är allvarliga och grad 4 är livshotande.

## Särskilda populationer

### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter ( $\geq 65$  år), se avsnitt 5.1. Erfarenheten av BLINCYTO hos patienter  $\geq 75$  år är begränsad.

### *Nedsatt njurfunktion*

Baserat på farmakokinetiska analyser krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för BLINCYTO har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

Baserat på farmakokinetiska analyser förväntas inte leverfunktionen vid behandlingsstart ha någon effekt på blinatumomabexponeringen och ingen justering av startdosen krävs (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för BLINCYTO har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för BLINCYTO för barn  $< 1$  år har ännu inte fastställts. Det finns inga data för barn  $< 7$  månader. Tillgängliga data för barn beskrivs i avsnitt 4.8 och 5.1.

## Administreringssätt

BLINCYTO används intravenöst.

Anvisningar om hantering och beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Administrera BLINCYTO som en kontinuerlig intravenös infusion med konstant hastighet och med hjälp av en infusionspump under en period på upp till 96 timmar för varje infusionspåse. Pumpen ska vara programmerbar, låsbar, icke-elastomer och ha ett larm.

Startvolymen (270 ml) är större än volymen som administreras till patienten (240 ml) för att uppväga primingen av den intravenösa slangen och säkerställa att patienten får hela dosen BLINCYTO.

Infundera den beredda, slutliga BLINCYTO-infusionslösningen enligt anvisningarna på apoteketiketten på den beredda påsen vid en av följande infusionshastigheter:

- Infusionshastighet på 10 ml/tim under 24 timmar
- Infusionshastighet på 5 ml/tim under 48 timmar
- Infusionshastighet på 3,3 ml/tim under 72 timmar
- Infusionshastighet på 2,5 ml/tim under 96 timmar

Administrera den beredda, slutliga BLINCYTO-infusionslösningen med hjälp av en intravenös slang med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2  $\mu\text{m}$  inlinefilter.

Viktigt! När du byter infusionspåse, undvik att spola igenom BLINCYTO infusionsslangen. Genomspolning när påse byts eller när infusionen har slutförts kan leda till överdosering och relaterade komplikationer. Vid administrering via en venkateter med flera lumen ska BLINCYTO-lösningen infunderas i ett lumen som är reserverat enbart för detta.

Valet av infusionstid görs av den behandlande läkaren med hänsyn tagen till hur ofta det är lämpligt att infusionspåsen byts och patientens vikt. Dygnsdosen av administrerat BLINCYTO ändras inte.

## Byte av infusionspåse

Infusionspåsen måste av sterilitetsskäl bytas minst var 96:e timme av hälso- och sjukvårdspersonal.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Neurologiska biverkningar

Neurologiska biverkningar, också reaktioner med dödlig utgång, har observerats. Neurologiska symtom av grad 3 (CTCAE version 4.0) eller högre (allvarliga eller livshotande) efter insättning av blinatumomab var encefalopati, krampanfall, talstörningar, förändrad medvetandegrad, förvirring och desorientering, samt koordinations- och balansrubbingar. Bland patienterna som drabbades av en neurologisk biverkning låg mediantiden till uppkomsten av det första neurologiska symtomet inom de 2 första behandlingsveckorna. De flesta symtom gick tillbaka efter ett avbrott i behandlingen och ledde endast sällan till att behandlingen med BLINCYTO behövde avslutas.

Äldre patienter kan vara mer mottagliga för allvarliga neurologiska biverkningar som kognitiva störningar, encefalopati och förvirring.

Patienter med anamnes på förekomst av neurologiska besvär (t.ex. förvirring, hypestesi, långsamma reflexer, tremor, dysestesi, parestesi och minnesnedsättning) redan innan behandling drabbades oftare av neurologiska biverkningar (såsom tremor, yrsel, förvirringstillstånd, encefalopati och ataxi). Bland dessa patienter låg mediantiden till uppkomst av det första neurologiska symtomet inom den första behandlingscykeln.

Erfarenheten av behandling med blinatumomab till patienter med tidigare eller pågående kliniskt relevant patologi i CNS (t.ex. epilepsi, krampanfall, pares, afasi, stroke, svåra hjärnskador, demens, Parkinsons sjukdom, sjukdom i lillhjärnan, organisk hjärnskada och psykos) är begränsad eftersom sådana patienter exkluderades från de kliniska studierna. Det kan finnas en ökad risk för neurologiska biverkningar i denna patientgrupp. Den potentiella behandlingsnyttan ska noggrant vägas mot risken för uppkomst av neurologiska biverkningar och ökad försiktighet ska iaktas vid administrering av BLINCYTO till dessa patienter.

Erfarenheten av behandling med blinatumomab till patienter med dokumenterad, aktiv ALL i CNS eller cerebrospinalvätskan (CSF) är begränsad. Patienter har dock behandlats med blinatumomab i kliniska studier efter det att CSF-blastar har eliminerats med hjälp av CNS-riktad behandling (såsom intratekalt cytostatika). När väl blasterna har eliminerats från CSF kan därför behandling med BLINCYTO inledas.

En neurologisk undersökning av patienterna rekommenderas innan behandlingen med BLINCYTO startas. Det rekommenderas också att patienterna övervakas kliniskt med avseende på tecken och symtom på neurologisk påverkan (t.ex. med ett skrivtest). Avbrott i BLINCYTO-behandlingen, antingen temporärt eller permanent, kan erfordras för att dessa neurologiska statusfynd och symtom ska gå tillbaka (se avsnitt 4.2). I händelse av ett krampanfall rekommenderas sekundärprofylaktisk behandling med lämpliga antikonvulsiva medel (t.ex. levetiracetam).



## Infektioner

Hos patienter som fått blinatumomab har allvarliga infektioner observerats, däribland sepsis, pneumoni, bakteriemi, opportunistiska infektioner och kateterrelaterade infektioner, av vilka vissa var livshotande eller dödliga. Vuxna patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus 2 vid behandlingsstart drabbades oftare av allvarliga infektioner jämfört med patienter med ECOG-funktionsstatus < 2. Erfarenheten av BLINCYTO-behandling av patienter med aktiv okontrollerad infektion är begränsad.

Patienter som får BLINCYTO ska övervakas kliniskt för tecken och symtom på infektioner och behandlas på lämpligt sätt. Behandling av infektioner kan kräva ett avbrott i BLINCYTO-behandlingen, antingen temporärt eller permanent (se avsnitt 4.2).

## Cytokinfrisättningssyndrom och infusionsreaktioner

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS), vilket kan vara livshotande eller dödligt (grad  $\geq 4$ ), har rapporterats hos patienter som får BLINCYTO (se avsnitt 4.8).

Tecken och symtom som bör föranleda misstanke på CRS är pyrexia, asteni, huvudvärk, hypotoni, förhöjt totalbilirubin samt illamående. Det var mindre vanligt att detta ledde till att BLINCYTO-behandlingen behövde avslutas. Mediantiden till uppkomsten av en CRS-händelse var 2 dagar. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på CRS.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC) och kapillärläckagesyndrom (CLS, t.ex. hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration) har rapporterats som vanligt förekommande vid CRS (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas av kapillärläckagesyndrom ska behandlas utan dröjsmål.

Hemofagocyterande histiocytos/makrofagaktiveringssyndrom (MAS) har rapporterats vid CRS, men är ovanligt.

Infusionsreaktioner kan vara kliniskt oskiljbara från CRS-symtom (se avsnitt 4.8).

Infusionsreaktionerna kom i allmänhet snabbt och uppträdde inom 48 timmar från det att infusionen påbörjades. Hos vissa patienter rapporterades dock fördröjd förekomst av infusionsreaktioner eller sådana reaktioner i senare cykler. Patienterna ska observeras noggrant för infusionsreaktioner, i synnerhet under inledningen av den första och andra behandlingscykeln, och behandlas på lämpligt sätt. Febernedsättande medel (t.ex. paracetamol) rekommenderas som hjälp för att sänka febern under de första 48 timmarna i varje cykel. För att minska risken för CRS är det viktigt att initiera BLINCYTO (cykel 1, dag 1-7) vid den startdos som rekommenderas i avsnitt 4.2.

Behandling av dessa biverkningar kan kräva ett avbrott i BLINCYTO-behandlingen, antingen temporärt eller permanent (se avsnitt 4.2).

## Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS), vilket kan vara livshotande eller dödligt (grad  $\geq 4$ ), har observerats hos patienter som fått BLINCYTO.

Lämpliga profylaktiska åtgärder, som aggressiv hydrering och läkemedel mot hyperurikemi (t.ex. allopurinol eller rasburikas), ska användas för att förebygga och behandla TLS under BLINCYTO-behandlingen, i synnerhet hos patienter med högre grad av leukocytos eller hög tumörbörda. Patienter ska övervakas noggrant för tecken och symtom på TLS, med kontroller av t.ex. njurfunktionen och vätskebalansen, under de första 48 timmarna efter den första infusionen. I kliniska studier uppvisade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion oftare TLS jämfört med patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion eller normal njurfunktion. Behandling av dessa biverkningar kan kräva ett avbrott i BLINCYTO-behandlingen, antingen temporärt eller permanent (se avsnitt 4.2).

### Neutropeni och febril neutropeni

Neutropeni och febril neutropeni, av vilka vissa fall var livshotande, har observerats hos patienter som fått BLINCYTO. Laboratorievärden (däribland, men inte begränsat till, antal vita blodkroppar och absolut neutrofilantal) ska kontrolleras regelbundet under BLINCYTO-infusionerna, i synnerhet under de första 9 dagarna i den första cykeln, och behandlas på lämpligt sätt.

### Förhöjda levervärden

Behandling med BLINCYTO har förknippats med tillfälligt förhöjda levervärden. I majoriteten av fallen sågs detta under den första behandlingsveckan från det att behandlingen inleddes och ledde inte till att BLINCYTO-behandlingen behövde avbrytas eller avslutas (se avsnitt 4.8).

Kontroller av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), gamma-glutamyltransferas (GT) och totalt blodbilirubin ska göras före starten av och under BLINCYTO-behandlingen, i synnerhet under de första 48 timmarna i de första 2 cyklerna. Behandling av leverpåverkan kan kräva ett avbrott i BLINCYTO-behandlingen, antingen temporärt eller permanent (se avsnitt 4.2).

### Pankreatit

Pankreatit, livshotande eller dödlig, har rapporterats hos patienter som fått BLINCYTO i kliniska studier och efter marknads godkännandet. I vissa fall kan behandling med höga doser steroider ha bidragit till pankreatit.

Patienterna ska övervakas noga för tecken och symtom på pankreatit. Kontrollerna kan innefatta läkarundersökningar, laboratoriekontroller av serumamylas och serumlipas, samt bildundersökningar av buken, såsom ultraljudsundersökningar och andra lämpliga diagnostiska åtgärder. Behandling av pankreatit kan kräva att behandlingen med BLINCYTO tillfälligt eller permanent sätts ut (se avsnitt 4.2).

### Leukoencefalopati, inklusive progressiv multifokal leukoencefalopati

Leukoencefalopati har setts på magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan hos patienter som fått BLINCYTO, i synnerhet hos patienter som tidigare har fått kraniell strålbehandling och leukemikemoterapi (däribland systemiska högdoser av metotrexat eller intratekalt cytarabin). Den kliniska betydelsen av dessa röntgenpåvisade förändringar är inte känd.

På grund av risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ska patienterna övervakas för tecken och symtom. Vid misstanke om PML kan neurolog konsulteras och MRT av hjärnan samt liquorundersökning övervägas, se avsnitt 4.8.

### CD19-negativt recidiv

CD19-negativ pre-B-cells ALL har rapporterats hos patienter med recidiverande sjukdom som får BLINCYTO. Bedömningen av CD19-uttryck vid tidpunkten för benmärgstestet ska ägnas särskild uppmärksamhet.

### Byte av ursprung från ALL till akut myeloid leukemi (AML)

Byte av ursprung från ALL till AML har sällan rapporterats hos patienter med recidiverande sjukdom som får BLINCYTO, inklusive dem utan immunfenotypiska och/eller cytogenetiska avvikelser vid den initiala diagnosen. Alla patienter med recidiverande sjukdom ska övervakas med avseende på förekomst av AML.

## Immuniseringar

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under och efter BLINCYTO-behandling har inte studerats. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte under minst 2 veckor före starten av BLINCYTO-behandlingen, under behandlingen och fram till dess att antalet B-celler har återhämtat sig till normala värden efter den sista behandlingscykeln.

På grund av risken för uttömning av B-celler hos nyfödda barn efter exponering för blinatumomab under graviditeten, ska nyfödda barn övervakas för B-cellstömning. Vaccinationer med levande virusvacciner ska skjutas upp tills spädbarnets B-cellsantal har återhämtat sig (se avsnitt 4.6).

## Preventivmedel

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under och i minst 48 timmar efter behandling med BLINCYTO (se avsnitt 4.6).

## Medicineringsfel

Medicineringsfel har observerats vid BLINCYTO-behandling. Det är mycket viktigt att anvisningarna för beredning (med bl.a. rekonstituering och spädning) och administrering noga följs för att minimera medicineringsfel (såsom underdosering eller överdosering) (se avsnitt 4.2).

## Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per infusion om 24 timmar, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Resultat från ett *in vitro*-test i humana hepatocyter tyder på att blinatumomab inte påverkar CYP450-enzymaktiviteten.

Initiering av BLINCYTO-behandlingen orsakar tillfällig frisättning av cytokiner under de första behandlingsdagarna, vilket kan hämma CYP450-enzymerna. Patienter som får läkemedel som är CYP450- och/eller transportörs substrat och har ett smalt terapeutiskt index, ska övervakas för biverkningar (t.ex. warfarin) eller läkemedelskoncentrationer (t.ex. cyklosporin) under denna tid. Doseringen av de samtidiga läkemedlen ska justeras efter behov.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under och i minst 48 timmar efter avslutad behandling med blinatumomab (se avsnitt 4.4).

## Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier har inte utförts med blinatumomab. I en toxicitetsstudie över utvecklingen hos foster och embryon hos möss, passerade den murina surrogatmolekylen placenta men inducerade inte embryotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). De förväntade uttömningarna av B- och T-celler observerades hos dräktiga möss, men hematologiska effekter utvärderades inte hos foster.

Det finns inga data från användning av blinatumomab i gravida kvinnor.

Blinatumomab ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Om kvinnan skulle exponeras för blinatumomab under graviditeten kan man på grundval av läkemedlets farmakologiska egenskaper förvänta sig uttömning av B-celler hos det nyfödda barnet. Nyfödda barn ska således övervakas för B-cellstömning och vaccinationer med levande virusvacciner ska skjutas upp till spädbarnets B-cellsantal har återhämtat sig (se avsnitt 4.4).

#### Amning

Det är okänt om blinatumomab eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Baserat på läkemedlets farmakologiska egenskaper kan en risk för barnet som ammas inte uteslutas. Som en försiktighetsåtgärd är därför amning kontraindicerad under och i minst 48 timmar efter behandling med blinatumomab.

#### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts. Inga biverkningar på reproduktionsorganen hos mushanar och -honor observerades i 13 veckor långa toxicitetsstudier med den murina surrogatmolekylen (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Blinatumomab har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förvirring och desorientering, koordinations- och balansstörningar, risk för krampanfall och förändrad medvetandegrad kan förekomma (se avsnitt 4.4). På grund av risken för neurologiska biverkningar ska patienter som får blinatumomab avstå från att köra och delta i riskfyllda aktiviteter såsom att framföra fordon eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner under tiden som blinatumomabbehandlingen administreras. Patienterna måste informeras om att de kan drabbas av neurologiska biverkningar.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt identifierades i kliniska studier av patienter med pre-B-cells ALL (N = 1 045).

De allvarligaste biverkningarna som kan uppträda under behandlingen med blinatumomab är: infektioner (22,6 %), neurologiska biverkningar (12,2 %), neutropeni/febril neutropeni (9,1 %), cytokinfrisättningssyndrom (2,7 %) och tumörlyssyndrom (0,8 %).

De vanligaste biverkningarna var: pyrexia (70,8 %), infektioner – ospecificerad patogen (41,4 %), infusionsrelaterade reaktioner (33,4 %), huvudvärk (32,7 %), illamående (23,9 %), anemi (23,3 %), trombocytopeni (21,6 %), ödem (21,4 %), neutropeni (20,8 %), febril neutropeni (20,4 %), diarré (19,7 %), kräkningar (19,0 %), utslag (18,0 %), förhöjda levervärden (17,2 %), hosta (15,0 %), infektionssjukdomar orsakade av bakterier (14,1 %), tremor (14,1 %), cytokinfrisättningssyndrom (13,8 %), leukopeni (13,8 %), förstoppning (13,5 %), minskad mängd immunglobuliner (13,4 %), infektionssjukdomar orsakade av virus (13,3 %), hypotoni (13,0 %), ryggsmärta (12,5 %), frossbrytningar (11,7 %), buksmärter (10,6 %), takykardi (10,6 %), sömnlöshet (10,4 %), smärta i armar och/eller ben (10,1 %) och infektionssjukdomar orsakade av svampar (9,6 %).

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges nedan i enlighet med klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna fastställdes från rådata över incidensen som rapporterades för varje biverkning i kliniska studier av patienter med pre-B-cells ALL (N = 1 045). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

<b>MedDRA:s klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>
Infektioner och infestationer	Bakterieinfektioner <sup>a,b</sup> Virusinfektioner <sup>a,b</sup> Infektioner – ospecificerad patogen <sup>a, b</sup>	Sepsis Lunginflammation Svampinfektioner <sup>a,b</sup>	
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni Anemi <sup>1</sup> Neutropeni <sup>2</sup> Trombocytopeni <sup>3</sup> Leukopeni <sup>4</sup>	Leukocytos <sup>5</sup> Lymfopeni <sup>6</sup>	Lymfadenopati Hematofagisk histiocytos
Immunsystemet	Cytokinfrisättnings-syndrom <sup>a</sup>	Överkänslighet	Cytokinstorm
Metabolism och nutrition		Tumörlyssyndrom	
Psyksiska störningar <sup>a</sup>	Sömnlöshet	Förvirringstillstånd Desorientering	
Centrala och perifera nervsystemet <sup>a</sup>	Huvudvärk Tremor	Encefalopati Afasi Parestesi Krampanfall Kognitiva störningar Minnesnedsättning Yrsel Somnolens Hypestesi Kranialnervsstörning <sup>b</sup> Ataxi	Talstörningar
Hjärtat	Takykardi <sup>7</sup>		
Blodkärl	Hypotoni <sup>8</sup> Hypertoni <sup>9</sup>	Blodvallningar	Kapillärläckage-syndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné Produktiv hosta Andningssvikt Väsljud vid andning	Dyspné vid ansträngning Akut andnöd
Magtarmkanalen	Illamående Diarré Kräkningar Förstoppning Buksmärtor		Pankreatit <sup>a</sup>
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi <sup>a,10</sup>	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag <sup>11</sup>		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärtor Smärtor i armar/ben	Skelettsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia <sup>12</sup> Frossbrytningar Ödem <sup>13</sup>	Bröstsmärta <sup>14</sup> Smärta	
Undersökningar	Förhöjda levervärden <sup>a, 15</sup> Minskad mängd immunglobuliner <sup>16</sup>	Viktuppgång Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner <sup>17</sup>		

<sup>a</sup> Ytterligare information finns i ”Beskrivning av valda biverkningar”.

<sup>b</sup> I enlighet med MedDRA:s terminologi (MedDRA version 23.0).

Termer som beskriver samma medicinska situation eller tillstånd grupperas och anges som en biverkning i tabellen ovan. Termerna som bidrar till den aktuella biverkningen anges nedan.

<sup>1</sup> Anemi innefattar anemi och sänkta hemoglobinvärden.

<sup>2</sup> Neutropeni innefattar neutropeni och sänkt antal neutrofiler.

<sup>3</sup> Trombocytopeni innefattar sänkt antal trombocyter och trombocytopeni.

<sup>4</sup> Leukopeni innefattar leukopeni och sänkt antal vita blodkroppar.

<sup>5</sup> Leukocytos innefattar leukocytos och förhöjt antal vita blodkroppar.

<sup>6</sup> Lymfopeni innefattar sänkt antal lymfocyter och lymfopeni.

<sup>7</sup> Takykardi innefattar sinustakykardi, supraventrikulär takykardi, takykardi, förmakstakykardi och kammartakykardi.

<sup>8</sup> Hypotoni innefattar sänkt blodtryck och hypotoni.

<sup>9</sup> Hypertoni innefattar förhöjt blodtryck och hypertoni.

<sup>10</sup> Hyperbilirubinemi innefattar förhöjda bilirubinvärden i blodet och hyperbilirubinemi.

<sup>11</sup> Utslag innefattar erytem, utslag, rodnande hudutslag, generaliserat utslag, makulösa utslag, makulopapulösa utslag, kliande utslag, utslag vid kateterstället, pustulärt utslag, genitalt utslag, papulärt utslag och vesikulärt utslag.

<sup>12</sup> Pyrexia innefattar förhöjd kroppstemperatur och feber.

<sup>13</sup> Ödem innefattar benmärgsödem, periorbitalt ödem, ögonlocksödem, ögonödem, läppödem, ansiktsödem, lokaliserat ödem, generaliserat ödem, ödem, perifert ödem, ödem på infusionsstället, ödematös njure, skrotalödem, genitalt ödem, lungödem, larynxödem, angioödem, cirkumoralt ödem och lymfödem.

<sup>14</sup> Bröstsmärta innefattar obehagskänsla i bröstet, bröstsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta och icke-hjärtrelaterad bröstsmärta.

<sup>15</sup> Förhöjda levervärden innefattar förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzym, förhöjda leverfunktionstestvärden och förhöjda transaminaser.

<sup>16</sup> Minskad mängd immunglobuliner innefattar minskad mängd immunglobulin G i blodet, minskad mängd immunglobulin A i blodet, minskad mängd immunglobulin M i blodet, minskad mängd globuliner, hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi och minskad mängd immunglobuliner.

<sup>17</sup> Infusionsrelaterade reaktioner är en sammansatt term som innefattar termen infusionsrelaterad reaktion och följande symtom som uppträder inom de första 48 timmarna efter infusionen och där symtomen varar ≤ 2 dagar: pyrexia, cytokinfrisättningssyndrom, hypotoni, myalgi, akut njursvikt, hypertoni, utslag, takypne, ansiktssvullnad, ansiktsödem och rodnande hudutslag.

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Neurologiska biverkningar*

I den randomiserade kliniska fas III-studien (N = 267) och i den enarmade kliniska fas II-studien (N = 189), hos patienter med Philadelphiakromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL som behandlats med BLINCYTO, drabbades 66,0 % av patienterna av en eller flera neurologiska biverkningar ( däribland psykiska störningar), vilka främst engagerade CNS. Neurologiska biverkningar som var allvarliga och grad ≥ 3 observerades hos 11,6 % respektive 12,1 % av patienterna och de vanligaste allvarliga biverkningarna var encefalopati, tremor, afasi och förvirringstillstånd. Majoriteten av de neurologiska biverkningarna (80,5 %) var kliniskt reversibla och gick tillbaka efter ett avbrott i BLINCYTO-behandlingen. Mediantiden till uppkomst av det första symtomet låg inom de 2 första behandlingsveckorna. Ett fall av dödlig encefalopati har rapporterats i en tidigare klinisk, enarmad fas II-studie.

Neurologiska biverkningar rapporterades för 62,2 % av de vuxna patienterna med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (N = 45). Allvarliga neurologiska biverkningar och neurologiska biverkningar av grad  $\geq 3$  rapporterades för 13,3 % var av de vuxna patienterna med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL.

Neurologiska biverkningar rapporterades för 71,5 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B-cells ALL (N = 137). 22,6 % av patienterna upplevde allvarliga biverkningar. Biverkningar av grad  $\geq 3$  respektive grad  $\geq 4$  rapporterades för 16,1 % respektive 2,2 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B-cells ALL.

För klinisk behandling av neurologiska biverkningar, se avsnitt 4.4.

### *Infektioner*

Livshotande eller dödliga (grad  $\geq 4$ ) virus-, bakterie- och svampinfektioner har rapporterats hos patienter som behandlas med BLINCYTO. Dessutom observerades reaktivering av virusinfektioner (t.ex. Polyoma (BK)) i den kliniska fas II-studien hos vuxna med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL. Patienter med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL med ECOG-funktionsstatus 2 vid behandlingsstart drabbades oftare av allvarliga infektioner jämfört med patienter med ECOG-funktionsstatus  $< 2$ . För klinisk behandling av infektioner, se avsnitt 4.4.

### *Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)*

I den randomiserade kliniska fas III-studien (N = 267) och i den enarmade kliniska fas II-studien (N = 189), hos patienter med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL som behandlats med BLINCYTO, upplevde 14,7 % av patienterna CRS. Allvarliga CRS-reaktioner rapporterades hos 2,4 % av patienterna med en mediantid till uppkomst på 2 dagar.

Cytokinfrisättningsyndrom rapporterades för 8,9 % av de vuxna patienterna med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (N = 45). 2,2 % av patienterna upplevde allvarliga biverkningar. Inga biverkningar av grad  $\geq 3$  eller  $\geq 4$  rapporterades.

Cytokinfrisättningsyndrom rapporterades för 2,9 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B-cells ALL (N = 137). Biverkningar av grad 3 och allvarliga biverkningar rapporterades båda för 1,5 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B-cells ALL. Inga biverkningar av grad  $\geq 4$  rapporterades.

Kapillärläckagesyndrom observerades hos 1 patient i den kliniska fas II-studien av vuxna patienter med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL, och hos 1 patient i den kliniska fas II-studien av vuxna patienter med MRD-positiv pre-B-cells ALL.

Kapillärläckagesyndrom observerades inte hos de vuxna patienterna i den kliniska fas II-studien av patienter med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL.

För klinisk behandling av CRS, se avsnitt 4.4.

### *Förhöjda levervärden*

I den randomiserade kliniska fas III-studien (N = 267) och i den enarmade kliniska fas II-studien (N = 189), hos patienter med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL som behandlats med BLINCYTO, rapporterades förhöjda levervärden och relaterade tecken och symtom hos 22,4 % av patienterna. Allvarliga biverkningar och biverkningar av grad  $\geq 3$  (såsom förhöjt ALAT, förhöjt ASAT och förhöjt blodbilirubin) observerades hos 1,5 % respektive 13,6 % av patienterna. Mediantiden till uppkomst av den första händelsen var 4 dagar från starten av BLINCYTO-behandlingen.

Förhöjda leverenzzymer rapporterades för 17,8 % av de vuxna patienterna med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (N = 45). 2,2 % av patienterna upplevde allvarliga biverkningar. Biverkningar av grad  $\geq 3$  respektive grad  $\geq 4$  rapporterades för 13,3 % respektive 6,7 % av de vuxna patienterna med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL.

Förhöjda leverenzzymer rapporterades för 12,4 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B-cells ALL (N = 137). Biverkningar av grad  $\geq 3$  respektive grad  $\geq 4$  rapporterades för 8,0 % respektive 4,4 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B-cells ALL.

De leverrelaterade biverkningarna har i allmänhet varit kortvariga och snabbt gått tillbaka, ofta vid fortsatt oavbruten BLINCYTO-behandling.

För klinisk behandling av förhöjda levervärden, se avsnitt 4.4.

#### *Pankreatit*

Pankreatit, livshotande eller dödlig, har rapporterats hos patienter som fått BLINCYTO i kliniska studier och efter marknadsgodkännandet. Mediantiden till uppkomst av pankreatit var 7,5 dagar. För klinisk behandling av pankreatit, se avsnitt 4.4.

#### *Leukoencefalopati, inklusive progressiv multifokal leukoencefalopati*

Leukoencefalopati har rapporterats. Patienter med fynd från hjärn-MRT/DT som överensstämde med leukoencefalopati drabbades av samtidiga allvarliga biverkningar, såsom förvirring, tremor, kognitiva störningar, encefalopati och kramper. Även om det finns en risk för utveckling av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) rapporterades inga bekräftade fall av PML i kliniska studier.

#### Pediatrik population

BLINCYTO har utvärderats hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL i en enarmad doshöjnings-/utvärderingsstudie i fas I/II (MT103-205) där 70 pediatrika patienter mellan 7 månader och 17 år behandlades med den rekommenderade doseringsregimen.

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna var pyrexia (11,4 %), neutropen feber (11,4 %), cytokinfrisättningssyndrom (5,7 %), sepsis (4,3 %), enhetsrelaterad infektion (4,3 %), överdosering (4,3 %), konvulsioner (2,9 %), andningssvikt (2,9 %), hypoxi (2,9 %), lunginflammation (2,9 %) och multiorgansvikt (2,9 %).

Biverkningarna för BLINCYTO-behandlade pediatrika patienter var av liknande typ som de som ses för vuxna patienter. Biverkningar som observerades oftare ( $\geq 10$  % skillnad) hos den pediatrika populationen jämfört med den vuxna populationen var anemi, trombocytopeni, leukopeni, pyrexia, infusionsrelaterade reaktioner, viktökning och hypertoni.

Typen och frekvensen av biverkningar var liknande i olika pediatrika undergrupper (kön, ålder och geografisk region).

Vid en dos som var högre än den rekommenderade dosen i studie MT103-205 inträffade ett fall av dödlig hjärtsvikt i samband med livshotande cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och tumörlyssyndrom (TLS), se avsnitt 4.4.

BLINCYTO har även utvärderats hos pediatrika patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL i en randomiserad, kontrollerad, öppen fas III-studie (20120215) där 54 patienter mellan 1 och 18 år behandlades med den rekommenderade doseringsregimen för första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL. Säkerhetsprofilen för BLINCYTO i studie 20120215 överensstämmer med säkerhetsprofilen för den studerade pediatrika populationen med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL.



## Andra särskilda populationer

Erfarenheten av BLINCYTO hos patienter  $\geq 75$  år är begränsad. I allmänhet var säkerheten ungefär densamma hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) och patienter yngre än 65 år som behandlades med BLINCYTO. Men äldre patienter kan vara mer mottagliga för allvarliga neurologiska biverkningar, såsom kognitiva störningar, encefalopati och förvirring.

Äldre patienter med MRD-positiv ALL som behandlas med BLINCYTO kan ha en ökad risk för hypogammaglobulinemi jämfört med yngre patienter. Det rekommenderas att immunglobulinnivåerna övervakas hos äldre patienter under behandling med BLINCYTO.

Säkerhet för BLINCYTO har inte studerats i patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

## Immunogenicitet

I kliniska studier på vuxna patienter med ALL som behandlades med BLINCYTO var mindre än 2 % positiva i test för antikroppar mot blinatumomab. Majoriteten av patienter som utvecklade antikroppar mot blinatumomab hade neutraliserande aktivitet *in vitro*. Inga antikroppar mot blinatumomab upptäcktes i kliniska studier av pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med blinatumomab.

Bildandet av antikroppar mot blinatumomab kan påverka farmakokinetiken hos BLINCYTO.

Överlag stöder den sammanlagda kliniska evidensen att fyndet av antikroppar mot blinatumomab inte tyder på någon klinisk påverkan på säkerhet eller effekt för BLINCYTO.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Överdoser har observerats, bland annat där en patient fick 133 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen BLINCYTO under en kort tid. Överdoser ledde till biverkningar i linje med de reaktioner som observeras vid den rekommenderade terapeutiska dosen och var bl.a. feber, tremor och huvudvärk. I händelse av en överdos ska infusionen tillfälligt avbrytas och patienterna ska övervakas. Återinsättning av BLINCYTO vid den korrekta terapeutiska dosen ska övervägas när samtliga toxiciteter har gått tillbaka och inte tidigare än 12 timmar efter det att infusionen avbröts (se avsnitt 4.2).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FX07.

## Verkningsmekanism

Blinatumomab är en bispecifik T-cellsengagerande molekyl som binder specifikt till CD19 som uttrycks på ytan av celler av B-cellsursprung och CD3 som uttrycks på ytan av T-celler. Den aktiverar endogena T-celler genom att koppla samman CD3 i T-cellsreceptor-(TCR)-komplexet med CD19 på benigna och maligna B-celler. Antitumöraktiviteten vid blinatumomabimmunoterapi är inte beroende

av att T-celler bär en särskild TCR eller av att peptidantigener presenteras av cancerceller, utan har en polyklonal karaktär och är oberoende av humana leukocytantigen-(HLA)-molekyler på målcellerna. Blinatumomab medierar bildning av en cytolytisk synaps mellan T-cellen och tumörcellen, vilken frisätter proteolytiska enzymer som dödar både prolifererande och vilande målceller. Blinatumomab är förknippad med tillfällig uppreglering av celladhesionsmolekyler, produktion av cytolytiska proteiner, frisättning av inflammatoriska cytokiner och proliferation av T-celler och leder till eliminering av CD19+-celler.

### Farmakodynamisk effekt

I de studerade patienterna var de immunfarmakodynamiska svaren konsekventa. Under den kontinuerliga 4 veckor långa infusionen kännetecknades det farmakodynamiska svaret av aktivering och initial redistribution av T-celler, snabb uttömning av perifera B-celler och tillfälligt förhöjda cytokinnivåer.

Redistribution av perifera T-celler (dvs. T-cellsadhesion till blodkärlsendotel och/eller transmigration in i vävnad) inträffade efter starten av en blinatumomabinfusion eller efter en doshöjning. Antalet T-celler minskade initialt inom 1 till 2 dagar och gick sedan tillbaka till baslinjenivåerna inom 7 till 14 dagar hos de flesta patienter. Ökning av antalet T-celler till över baslinjenivån (T-cellsexpansion) observerades hos ett fåtal patienter.

Antalet perifera B-celler minskade snabbt till ej detekterbara nivåer under behandling med doser  $\geq 5$  mikrogram/m<sup>2</sup>/dag eller  $\geq 9$  mikrogram/dag hos de flesta patienter. Ingen återhämtning av antalet perifera B-celler observerades under den 2 veckor långa behandlingsfria perioden mellan behandlingscyklerna. Ofullständig uttömning av B-celler förekom vid doser på 0,5 mikrogram/m<sup>2</sup>/dag och 1,5 mikrogram/m<sup>2</sup>/dag samt hos ett fåtal non-responders vid högre doser.

Perifera lymfocyter mättes inte hos pediatrika patienter.

Cytokiner, däribland IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  och IFN- $\gamma$  mättes, och IL-6, IL-10 samt IFN- $\gamma$  var de som visade störst höjning. Tillfälliga höjningar av cytokiner observerades under de första 2 dagarna efter starten på blinatumomabinfusionen. De förhöjda cytokinnivåerna gick tillbaka till baslinjevärdena inom 24 till 48 timmar under infusionen. I efterföljande behandlingscykler förekom förhöjda cytokinnivåer hos färre patienter med lägre höjningar jämfört med de inledande 48 timmarna av den första behandlingscykeln.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL*

Totalt 456 patienter  $\geq 18$  år med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL exponerades för BLINCYTO under de kliniska fas II- och fas III- studierna som beskrivs nedan.

Säkerhet och effekt för BLINCYTO jämfört med standardkemoterapi utvärderades i en randomiserad, öppen-multicenterstudie i fas III (TOWER). Inkluderbara patienter var 18 år eller äldre och med ECOG-status  $\leq 2$  med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (hade  $> 5$  % blaster i benmärgen och antingen ett recidiv någon gång efter allogent HSCT, ett obehandlat första recidiv med en första remissionstid  $< 12$  månader eller var refraktär mot sista behandlingstypen).

Patienterna randomiserades 2:1 till att få BLINCYTO eller 1 av 4 i förväg specificerade prövarvalda standardkemoterapiregimer. Randomiseringen stratifierades efter ålder ( $< 35$  år mot  $\geq 35$  år), tidigare salvage-behandling (ja eller nej) och tidigare allogent HSCT (ja eller nej), vilket utvärderades vid tidpunkten för samtycket. Demografi och utgångsvärden var väl balanserade mellan de två armarna (se tabell 3).

**Tabell 3. Demografi och utgångsvärden i fas III-studien (TOWER)**

Utgångsvärde	BLINCYTO (N = 271)	Standardkemoterapi (N = 134)
<b>Ålder</b>		
Median, år (min, max)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Genomsnitt, år (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 år, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
<b>Tidigare salvage-behandling</b>		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Tidigare allogene HSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
<b>ECOG-status – n (%)</b>		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
<b>Refraktär status – n (%)</b>		
Primär refraktär	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktär mot salvage-behandling	87 (32,1)	34 (25,4)
<b>Max antal centrala/lokala benmärgsblaster – n (%)</b>		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

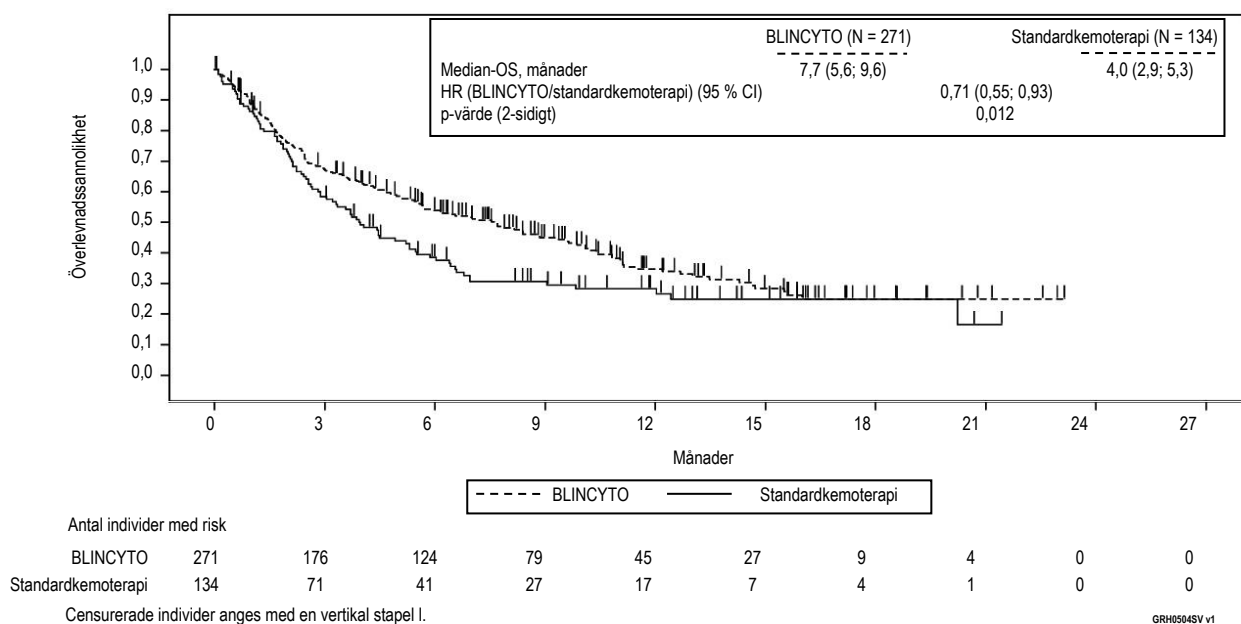
Allogene HSCT = allogene hematopoietisk stamcellstransplantation

BLINCYTO administrerades som en kontinuerlig intravenös infusion. I den första cykeln var startdosen 9 mikrogram/dag under vecka 1 och därefter 28 mikrogram/dag under de återstående 3 veckorna. Måldosen på 28 mikrogram/dag administrerades i cykel 2 och efterföljande cykler med start på dag 1 i varje cykel. Doskorrigering fick göras i händelse av biverkningar. Bland de 267 patienter som fick BLINCYTO var det genomsnittliga antalet fullföljda behandlingscykler 2,0; bland de 109 patienter som fick standardkemoterapi var det genomsnittliga antalet behandlingscykler 1,3.

Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (OS). Median-OS var 4,0 månader (95 % CI: 2,9; 5,3) i standardkemoterapi-armen jämfört med 7,7 månader (95 % CI: 5,6; 9,6) i BLINCYTO-armen. Riskkvoten (HR 95 % CI) var 0,71 (0,55; 0,93) mellan behandlingsarmarna till fördel för BLINCYTO, vilket gav en 29 % sänkning av riskkvoten i BLINCYTO-armen (p-värde = 0,012 (stratifierat log-rank-test)), se figur 1. Konsekventa OS-resultat påvisades i subgrupper uppdelade efter stratifieringsfaktorer.

Överensstämmande resultat observerades även efter censurering vid tidpunkten för HSCT; median-OS, med censurering vid tidpunkten för HSCT, var 6,9 månader (95 % CI, 5,3, 8,8) i BLINCYTO-gruppen och 3,9 månader (95 % CI, 2,8, 4,9) i standardgruppen (HR, 0,66; 95 % CI, 0,50, 0,88; p-värde = 0,004). Mortalitetens frekvens efter allogene HSCT bland responders som inte erhöill behandling mot leukemi var 10/38 (26,3 %; 95 % CI: 13,4, 43,1) i BLINCYTO-gruppen och 3/12 (25 %; 95 % CI: 5,5, 57,2) i standardgruppen. Motsvarande mortalitetsfrekvens 100 dagar efter allogene HSCT var 4/38 (12,4 %; 95 % CI: 4,8 %, 29,9 %) i BLINCYTO-gruppen och 0/12 (0 %; 95 % CI ej möjligt att beräkna) i standardgruppen. Effekresultaten från andra nyckeleffektmått i studien sammanfattas i tabell 4.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över totalöverlevnad**



**Tabell 4. Effektsresultat hos patienter  $\geq 18$  år med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (TOWER)**

	<b>BLINCYTO (N = 271)</b>	<b>Standardkemoterapi (N = 134)</b>
<b>Fullständig remission (CR)</b>		
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> /CRi <sup>c</sup> , n (%) [95 % CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Behandlingsskillnad [95 % CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-värde	< 0,001	
CR, n (%) [95 % CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Behandlingsskillnad [95 % CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-värde	< 0,001	
<b>Händelsefri överlevnad<sup>d</sup></b>		
6-månaders estimat % [95 % CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-månaders estimat % [95 % CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95 % CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
<b>Varaktighet av hematologiskt svar</b>		
Mediantid till händelse [95 % CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh <sup>*</sup> /CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
<b>MRD-svar<sup>e</sup> för CR/CRh<sup>*</sup>/CRi</b>		
MRD-utvärderingsbara patienter (%) [95 % CI] <sup>f</sup>	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
<b>Varaktighet av MRD-svar</b>		
Mediantid till händelse [95 % CI]	4,5 månader (3,6; 9,0)	3,8 månader (1,9; 19,0)

	<b>BLINCYTO</b> (N = 271)	<b>Standardkemoterapi</b> (N = 134)
<b>Allogen HSCT efter baslinjen – n (%)</b>		
Totalt antal individer	65 (24)	32 (23,9)
Hematologiska responders (CR/CRh*/CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
<b>Tid till allogen HSCT bland samtliga transplanterade patienter</b>		
Mediantid till händelse (kvartilavstånd)	3,7 månader (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 månader (2,6; 4,3) (N = 32)
<b>Tid till allogen HSCT bland CR/CRh*/CRi-responders</b>		
Mediantid till händelse [95 % CI] (KM-estimat)	11,3 (5,2; NE) (N = 119)	3,6 (2,3; 7,2) (N = 33)
<b>Mortalitet 100 dagar efter allogen HSCT</b>		
n/N (%), [95 % CI]	4/38, 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12, 0,0 % (0,0; NE)

<sup>a</sup> CR definierades som  $\leq 5$  % blaster i benmärgen, inga tecken på sjukdom och fullständig återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 100\ 000$ /mikroliter och absolut neutrofilantal [ANC]  $> 1\ 000$ /mikroliter).

<sup>b</sup> CRh\* (fullständig remission med partiell hematologisk återhämtning) definierades som  $\leq 5$  % blaster i benmärgen, inga tecken på sjukdom och partiell återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 50\ 000$ /mikroliter och ANC  $> 500$ /mikroliter).

<sup>c</sup> CRi (fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning) definierades som  $\leq 5$  % blaster i benmärgen, inga tecken på sjukdom och ofullständig återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 100\ 000$ /mikroliter eller ANC  $> 1\ 000$ /mikroliter).

<sup>d</sup> Händelsefri överlevnad beräknades från tidpunkten för randomisering till och med datum för en indikation på ett recidiv efter att ha uppnått CR/CRh\*/CRi eller dödsfall, beroende på vad som inträffade först. Individer som inte uppnådde CR/CRh\*/CRi inom 12 veckor från och med behandlingsstarten betraktades som behandlingsrefraktära och tilldelades en händelsefri överlevnad på 1 dag.

<sup>e</sup> MRD-svar (minimum residual disease; minimal kvarstående sjukdom) definierades som MRD detekterad med PCR eller flödescytometri  $< 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>f</sup> Patienter som uppnådde CR/CRh\*/CRi och på vilka det kunde göras en MRD-utvärdering efter baslinjen.

### Hälsorelaterad livskvalitet

I denna öppna studie mättes den hälsorelaterade livskvaliteten (HRQoL) med frågeformuläret EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30). I en post-hoc känslighetsanalys fördröjde BLINCYTO, jämfört med standardkemoterapi, konsekvent tiden till kliniskt betydelsefull försämring av HRQoL (försämring med  $\geq 10$  poäng från baslinjen) för global hälsostatus [median för BLINCYTO mot standardkemoterapi: 8,1 månader jämfört med 1,0 månader; HR = 0,60 (95 % CI = 0,42; 0,85)], funktionsskalor, symtomskalor och enskilda poster. Eftersom utvärderingen av den hälsorelaterade livskvaliteten baseras på en post-hoc känslighetsanalys, bör resultaten tolkas med försiktighet.

BLINCYTO utvärderades också i en öppen, multicenter, enarmad fas II-studie med 189 patienter (MT103-211). Inkluderbara patienter var  $\geq 18$  år med Philadelphia-kromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (recidiverande med en första remissionsperiod på  $\leq 12$  månader under den första salvage-behandlingen, eller recidiverande eller refraktär efter den första salvage-behandlingen, eller recidiverande inom 12 månader från allogen HSCT, och hade  $\geq 10$  % blaster i benmärg).

Premedicinering, BLINCYTO-dos per behandlingscykel och administrerings sätt var detsamma som i fas III-studien. Patienterna premedicerades med en obligatorisk intratekal cerebrospinalvätskeprofylax i enlighet med lokala eller nationella riktlinjer inom 1 vecka innan behandlingen med BLINCYTO påbörjades. BLINCYTO administrerades som en kontinuerlig intravenös infusion. I den första cykeln var startdosen 9 mikrogram/dag under vecka 1 och därefter 28 mikrogram/dag under de återstående 3 veckorna. Måldosen på 28 mikrogram/dag administrerades i cykel 2 och efterföljande cykler med start på dag 1 i varje cykel. Dosjusteringar fick göras i händelse

av biverkningar. I patientgruppen som behandlades ingick 189 patienter som fick minst 1 infusion BLINCYTO. Det genomsnittliga antalet cykler per patient var 1,6. Patienter som svarade på BLINCYTO men som senare fick ett recidiv fick möjligheten att återigen behandlas med BLINCYTO. Bland de behandlade patienterna var medianåldern 39 år (intervall: 18 till 79 år, däribland 25 patienter  $\geq 65$  år), 64 av 189 (33,9 %) hade genomgått en HSCT innan de fick BLINCYTO och 32 av 189 (16,9 %) hade fått mer än 2 tidigare salvage-behandlingar.

Det primära effektmåttet var fullständig remission/fullständig remission med partiell hematologisk återhämtning (CR/CRh\*)-frekvens inom 2 cykler med BLINCYTO-behandling. 81 av 189 (42,9 %) patienter uppnådde CR/CRh\* inom de första 2 behandlingscyklerna där majoriteten av svaren (64 av 81) inträffade inom 1 behandlingscykel. I den äldre patientgruppen ( $\geq 65$  år) uppnådde 11 av 25 patienter (44,0 %) CR/CRh\* inom de första 2 behandlingscyklerna (se avsnitt 4.8 för säkerhet hos äldre patienter). Fyra patienter uppnådde CR under konsolideringscyklerna, vilket ledde till en ackumulerad CR-frekvens på 35,4 % (67/189; 95 % CI: 28,6 % – 42,7 %). 32 av 189 (17 %) patienter genomgick allogen HSCT under CR/CRh\* inducerad med BLINCYTO (se tabell 5).

**Tabell 5. Effektnät hos patienter  $\geq 18$  år med Philadelphiakromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (MT103-211)**

	<b>n (%)</b> <b>n = 189</b>	<b>95 % CI</b>
Fullständig remission (CR) <sup>1</sup> /Fullständig remission med partiell hematologisk återhämtning (CRh*) <sup>2</sup>	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmärg <sup>3</sup>	17 (9,0 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Partiell remission <sup>4</sup>	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Recidiv <sup>5</sup> -fri överlevnad (RFS) för CR/CRh*	5,9 månader	[4,8 till 8,3 månader]
Total överlevnad	6,1 månader	[4,2 till 7,5 månader]

<sup>1</sup> CR definierades som  $\leq 5$  % blaster i benmärgen, inga sjukdomsevidens och fullständig återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 100\ 000$ /mikroliter och absolut neutrofilantal [ANC]  $> 1\ 000$ /mikroliter).

<sup>2</sup> CRh\* definierades som  $\leq 5$  % blaster i benmärgen, inga sjukdomsevidens och partiell återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 50\ 000$ /mikroliter och ANC  $> 500$ /mikroliter).

<sup>3</sup> Blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmärg definierades som benmärgsblaster  $\leq 5$  %, ingen sjukdomsevidens, otillräcklig återhämtning av perifera blodkroppar: trombocyter  $\leq 50\ 000$ /mikroliter och/eller ANC  $\leq 500$ /mikroliter.

<sup>4</sup> Partiell remission definierades som benmärgsblaster 6 % till 25 % med minst 50 % minskning från baslinjen.

<sup>5</sup> Recidiv definierades som hematologiskt recidiv (mer än 5 % blaster i benmärgen efter CR) eller extramedullärt recidiv.

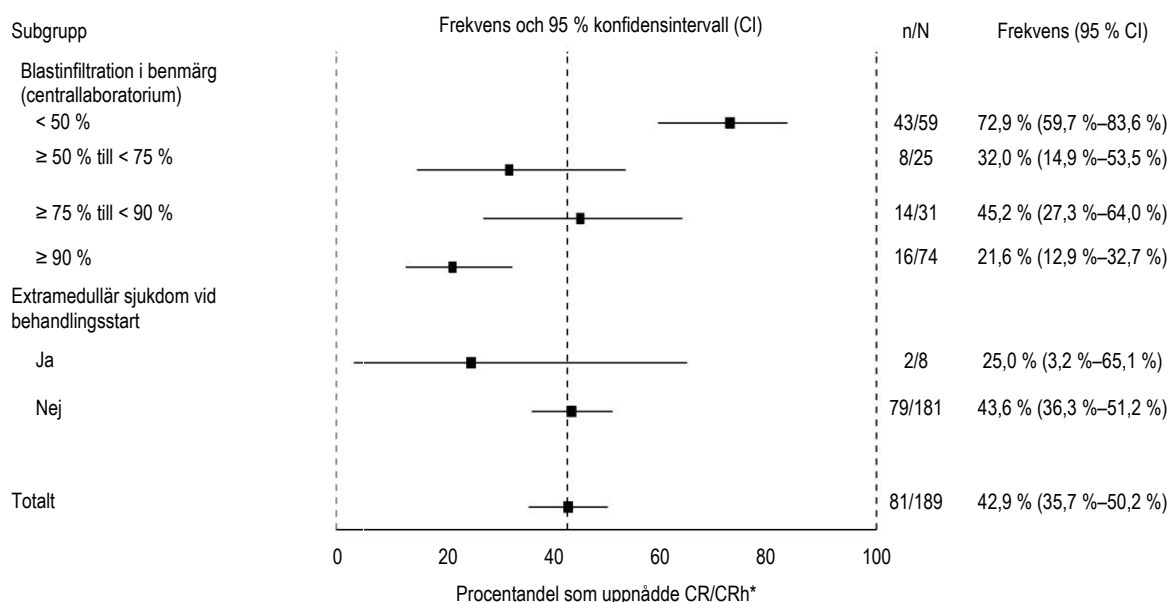
I en förspecificerad explorativ analys hade 60 av 73 MRD-analyserbara patienter med CR/CRh\* (82,2 %) också ett MRD-svar (definierades som MRD med PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ).

Patienter som tidigare genomgått allogen HSCT uppvisade liknande responsfrekvens som de som inte hade genomgått HSCT, äldre patienter uppvisade liknande responsfrekvens som yngre patienter och det observerades ingen betydande skillnad i remissionsfrekvens baserat på antalet tidigare salvage-behandlingar.

Hos patienter med icke-CNS/icke-testikel extramedullär sjukdom (definierades som minst 1 lesion  $\geq 1,5$  cm) vid screening (N = 8/189) var de kliniska responsfrekvenserna (25 % [95 % CI: 3,2 – 65,1] lägre än hos patienter som inte uppvisade några belägg för extramedullär sjukdom (N = 181, 43,6 % [95 % CI: 36,3 – 51,2]) (se figur 2).

Även patienter med den högsta tumörbördan mätt genom procentandelen blastceller i benmärg vid baslinjen ( $\geq 90\%$ ) uppvisade kliniskt betydande svar med en CR/CRh\*-frekvens på 21,6 % (95 % CI 12,9 – 32,7) (se figur 2). Patienter med låg tumörbörda ( $< 50\%$ ) svarade bäst på BLINCYTO-behandling, med en CR/CRh\*-frekvens på 72,9 % (95 % CI: 59,7 – 83,6).

**Figur 2. Forest-plot av CR/CRh\*-frekvens under de första 2 cyklerna i studie MT103-211 (primärt analysset)**



n = antal patienter som uppnådde CR eller CRh\* under de första 2 behandlingscyklerna i den specificerade subgruppen.

N = totalt antal patienter i den specificerade subgruppen.

Det finns begränsad mängd data från patienter med ett sent första recidiv av pre-B-cells ALL, vilket definieras som ett recidiv som uppträder mer än 12 månader efter den första remissionen eller mer än 12 månader efter HSCT i den första remissionen. I kliniska fas II-studier uppnådde 88,9 % (8/9) patienter med ett sent första recidiv såsom det definierades i de enskilda studierna CR/CRh\* inom de första 2 behandlingscyklerna där 62,5 % (6/9) uppnådde MRD-respons och 37,5 % (3/9) genomgick allogen HSCT efter behandling med BLINCYTO. Medianlängden för total överlevnad (OS) var 17,7 månader (95 % CI: 3,1 – ej beräkningsbart).

I den randomiserade, öppna fas III-multicenterstudien (TOWER) blev resultatet följande: 70 % (7/10) av patienterna efter transplantation i ett sent första recidiv som behandlades med BLINCYTO, jämfört med 20 % (1/5) av dem som behandlades med standardkemoterapi, uppnådde CR/CRh\* under de första 2 behandlingscyklerna. Femtio procent (5/10) jämfört med 0 % (0/5) uppnådde MRD-svar, och 20 % (2/10) jämfört med 40 % (2/5) genomgick allogen HSCT efter behandlingen. Mediantiden för OS var 15,6 månader (95 % CI: 5,5 – ej skattningsbar) för BLINCYTO-gruppen, och 5,3 månader (95 % CI: 1,1 – ej skattningsbar) för standardkemoterapigruppen.

#### *Philadelphiakromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL hos vuxna patienter*

Säkerhet och effekt för BLINCYTO utvärderades i en öppen, enarmad fas II-multicenterstudie (ALCANTARA). Inkluderbara patienter var  $\geq 18$  år med Philadelphiakromosompositiv pre-B ALL, recidiverande eller refraktär mot minst 1 tyrosinkinashämmare (TKI) av andra generationen eller senare ELLER intolerant mot andra generationens TKI, och intolerant eller refraktär mot imatinibmesilat.

BLINCYTO administrerades som en kontinuerlig intravenös infusion. I den första cykeln var startdosen 9 mikrogram/dag under vecka 1 och därefter 28 mikrogram/dag under de återstående 3 veckorna. Dosen på 28 mikrogram/dag administrerades i cykel 2 och efterföljande cykler med start

på dag 1 i varje cykel. Doskorrigering fick göras i händelse av biverkningar. I patientgruppen som behandlades ingick 45 patienter som fick minst en infusion BLINCYTO. Det genomsnittliga antalet behandlingscykler var 2,2 (se tabell 6 för demografi och utgångsvärden för patienter).

**Tabell 6. Demografi och utgångsvärden i fas II-studien (ALCANTARA)**

Värde	BLINCYTO (N = 45)
<b>Ålder</b>	
Median, år (min, max)	55 (23; 78)
Genomsnitt, år (SD)	52,8 (15)
≥ 65 år och < 75 år, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 år, n (%)	2 (4,4)
Män, n (%)	24 (53,3)
<b>Etnisk tillhörighet, n (%)</b>	
Asiatisk	1 (2,2)
Svart (eller afroamerikansk)	3 (6,7)
Annan	2 (4,4)
Vit	39 (86,7)
<b>Sjukdomshistorik, n (%)</b>	
Tidigare TKI-behandling <sup>a</sup>	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Tidigare salvage-behandling	31 (61,9)
Tidigare allogen HSCT <sup>b</sup>	20 (44,4)
<b>Benmärgsblaster<sup>c</sup>, n (%)</b>	
≥ 50 % till < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

<sup>a</sup> Antal patienter för vilka ponatinib-behandling misslyckades = 23 (51,1 %)

<sup>b</sup> Allogen HSCT = allogen hematopoietisk stamcellstransplantation

<sup>c</sup> Centralt utvärderad

Det primära effektmåttet var CR/CRh\*-frekvensen under 2 behandlingscykler med BLINCYTO. Sexton av 45 (35,6 %) patienter uppnådde CR/CRh\* inom de första 2 behandlingscyklerna. Av de 16 patienter med CR/CRh\* inom de första 2 cyklerna uppnådde även 12 av 14 (85,7 %) patienter med CR och 2 av 2 (100 %) patienter med CRh\* ett fullständigt MRD-svar (se tabell 7).

Två patienter uppnådde CR under efterföljande cykler, vilket ledde till en ackumulerad CR-frekvens på 35,6 % (16 av 45; 95 % CI: 21,9 – 51,2). Fem av 16 (31,3 %) patienter genomgick allogen HSCT under CR/CRh\* inducerad med BLINCYTO.

**Tabell 7. Effektnät hos patienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosompositiv recidiverande eller refraktär pre-B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL) (ALCANTARA)**

	N = 45
Fullständig remission (CR) <sup>a</sup> /Fullständig remission med partiell hematologisk återhämtning (CRh*) <sup>b</sup> , n (%) [95 % CI]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
CR	14 (31,1) [18,2; 46,6]
CRh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
CRi <sup>c</sup> (utan CRh*), n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmärg (utan CRi) <sup>d</sup> , n (%) [95 % CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Partiell remission <sup>e</sup> , n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Fullständigt MRD-svar <sup>f</sup> , n (%), [95 % CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]



	N = 45
Medianlängd för recidiv <sup>g</sup> -fri överlevnad (RFS) för CR/CRh* [95 % CI]	6,7 månader (4,4 till NE <sup>h</sup> )
Medianlängd för total överlevnad [95 % CI]	7,1 månader (5,6 till NE <sup>h</sup> )

<sup>a</sup> CR definierades som  $\leq 5\%$  blaster i benmärgen, inga sjukdomsevidens och fullständig återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 100\,000$ /mikroliter och absolut neutrofilantal [ANC]  $> 1\,000$ /mikroliter).

<sup>b</sup> CRh\* definierades som  $\leq 5\%$  blaster i benmärgen, inga sjukdomsevidens och partiell återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 50\,000$ /mikroliter och ANC  $> 500$ /mikroliter).

<sup>c</sup> CRi (fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning) definierades som  $\leq 5\%$  blaster i benmärgen, inga sjukdomsevidens och ofullständig återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter  $> 100\,000$ /mikroliter eller ANC  $> 1\,000$ /mikroliter).

<sup>d</sup> Blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmärg definierades som benmärgsblaster  $\leq 5\%$ , inga sjukdomsevidens, otillräcklig återhämtning av antalet perifera blodkroppar: trombocyter  $\leq 50\,000$ /mikroliter och/eller ANC  $\leq 500$ /mikroliter.

<sup>e</sup> Partiell remission definierades som benmärgsblaster 6 % till 25 % med minst 50 % minskning från baslinjen.

<sup>f</sup> Fullständigt MRD-svar definierades som frånvaro av detekterbar MRD, vilken bekräftades i en analys med en lägsta sensitivitet på  $10^{-4}$ .

<sup>g</sup> Recidiv definierades som hematologiskt recidiv (mer än 5 % blaster i benmärgen efter CR) eller extramedullärt recidiv.

<sup>h</sup> NE = ej skattningsbar.

Även patienter med högre tumörbörda mätt genom procentandelen blastceller i benmärg vid baslinjen ( $\geq 50\%$ ) uppvisade kliniskt betydande svar med en CR/CRh\*-frekvens på 26,5 % (95 % CI: 12,9 – 44,4). Patienter med låg tumörbörda ( $< 50\%$ ) svarade bäst på BLINCYTO-behandling, med en CR/CRh\*-frekvens på 63,6 % (95 % CI: 30,8 – 89,1). För patienter med ett högt antal perifera vita blodkroppar ( $\geq 3,0 \times 10^9/l$ ) var responsfrekvensen 27,3 % (95 % CI: 10,7 – 50,2) medan responsprocenten för dem med lägre antal vita blodkroppar ( $< 3,0 \times 10^9/l$ ) var 43,5 % (95 % CI: 23,2 – 65,5).

Behandlingseffekterna i analyserbara undergrupper (t.ex. mutationsstatus, antal föregående TKI:er, föregående HSCT-status och recidiv utan föregående HSCT) var generellt överensstämmande med resultaten för den övriga populationen. Patienter med T315I-mutation, andra mutationer eller ytterligare cytogenetiska missbildningar svarade med en liknande frekvens jämfört med dem som inte hade dessa mutationer eller avvikelser.

#### MRD-positiv pre-B-cells ALL

Säkerhet och effekt för BLINCYTO hos vuxna patienter med MRD-positiv pre-B-cells ALL utvärderades i en öppen, enarmad fas II-multicenterstudie (BLAST). Inkluderbara patienter var  $\geq 18$  år utan föregående HSCT, hade fått minst 3 block av sedvanlig ALL-induktionsterapi, var i fullständig hematologisk remission (definierades som  $< 5\%$  blaster i benmärgen, absolut neutrofilantal  $\geq 1\,000$ /mikroliter, trombocyter  $\geq 50\,000$ /mikroliter och hemoglobinnivå  $\geq 9$  g/dl) och hade molekyllär svikt eller molekyllärt recidiv (definierades som MRD  $\geq 10^{-3}$ ), se tabell 8. MRD-statusen vid screening fastställdes med benmärgsaspiration genom flödescytometri eller polymeraskedjereaktion (PCR) vid en lägsta sensitivitet på  $10^{-4}$  baserat på den lokala platsens utvärderingar. Ett centrallaboratorium bekräftade därefter MRD-nivåerna genom PCR. Den slutliga tolkningen av MRD-resultaten gjordes enligt EuroMRD-konsortiets riktlinjer.

**Tabell 8. Demografi och utgångsvärden i MRD-studien (BLAST)**

Värde	BLINCYTO (N = 116)
Ålder	
Median, år (min, max)	45 (18; 76)
Genomsnitt, år (SD)	44,6 (16,4)
$\geq 65$ år, n (%)	15 (12,9)

Värde	BLINCYTO (N = 116)
Män, n (%)	68 (58,6)
Etnisk tillhörighet, n (%)	
Asiatisk	1 (0,9)
Annan (blandat)	1 (0,9)
Vit	102 (87,9)
Okänd	12 (10,3)
Historik av recidiv, n (%)	
Patienter i CR nr 1	75 (64,7)
Patienter i CR nr 2	39 (33,6)
Patienter i CR nr 3	2 (1,7)
MRD-nivå vid baslinjen*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ och $< 1$	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ och $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ och $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Under nedre kvantifieringsgräns	5 (4,3)
Okända	2 (1,7)

\* Centralt utvärderad i en analys med en lägsta sensitivitet på  $10^{-4}$

BLINCYTO administrerades som en kontinuerlig intravenös infusion. Patienterna fick en konstant BLINCYTO-dos på  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$  (motsvarande den rekommenderade dosen  $28 \mu\text{g}/\text{dag}$ ) under alla behandlingscykler. Patienterna fick upp till 4 behandlingscykler. Doskorrigering fick göras i händelse av biverkningar. I patientgruppen som behandlades ingick 116 patienter som fick minst en infusion BLINCYTO. Det genomsnittliga antalet fullföljda behandlingscykler var 1,8 (intervall: 1–4).

Den primära ändpunkten var andelen patienter som uppnådde ett fullständigt MRD-svar under en behandlingscykel med BLINCYTO. Åttioåtta av 113 (77,9 %) analyserbara patienter uppnådde ett fullständigt MRD-svar efter en behandlingscykel, se tabell 9. Två individer uppnådde ett fullständigt MRD-svar med 1 ytterligare BLINCYTO-cykel. Resultaten för subgrupperna MRD-responsfrekvens efter ålder och MRD-nivå vid baslinjen var förenliga med resultaten i den totala populationen. RFS hos patienter med Philadelphiakromosomnegativ Pre-B-cells ALL vid 18 månader med censurering vid HSCT eller kemoterapi efter BLINCYTO var 54 % (33 %, 70 %). RFS vid 18 månader utan censurering vid HSCT eller kemoterapi efter BLINCYTO var 53 % (44 %, 62 %).

**Tabell 9. Effektergebnat hos patienter  $\geq 18$  år med MRD-positiv pre-B-cells ALL (BLAST)**

Fullständigt MRD-svar <sup>a</sup> , n/N (%), [95 % CI]	88/113 <sup>b</sup> (77,9) [69,1–85,1]
$\geq 65$ år	12/15 (80,0) [51,9–95,7]
Patienter i CR nr 1	60/73 (82,2) [71,5–90,2]
Patienter i CR nr 2	27/38 (71,1) [54,1–84,6]
Patienter i CR nr 3	1/2 (50,0) [1,3–98,7]
Varaktighet av fullständigt MRD-svar [95 % CI]	17,3 månader [12,6–23,3]

<sup>a</sup> Fullständigt MRD-svar definierades som frånvaro av detekterbar MRD, vilken bekräftades i en analys med en lägsta sensitivitet på  $10^{-4}$ .

<sup>b</sup> Etthundratretton patienter (97,4 %, 113/116) inkluderades i den primära ändpunktens fullständiga analysuppsättning.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för BLINCYTO jämfört med standard konsolideringskemoterapi utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen multicenterstudie (20120215). Inkluderbara patienter var mellan 28 dagar och 18 år med första recidiv av Philadelphiakromosomnegativ högrisk pre-B-cells ALL som hade  $< 25$  % blaster i benmärgen. Högriskpatienter definierades enligt IntReALL-kriterierna. Patienter med kliniskt relevant CNS-patologi som krävde behandling (t.ex. instabil epilepsi) eller tecken på

aktuellt CNS-engagemang av ALL utslöts från studien. Patienterna registrerades och randomiserades efter induktionsterapi och 2 block av konsolideringskemoterapi.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få BLINCYTO eller ett tredje block av standard konsolideringskemoterapi (konsolidering av högriskpatienter 3, HC3). Patienterna i BLINCYTO-armen fick en cykel av BLINCYTO som kontinuerlig intravenös infusion på 15 µg/m<sup>2</sup>/dygn under 4 veckor (den högsta dygnsdosen fick inte överskrida 28 µg/dygn). Doskorrigering fick göras i händelse av biverkningar. Randomiseringen stratifierades efter ålder (< 1 år, 1–9 år och > 9 år), benmärgsstatus bestämdes efter det andra blocket av konsolideringskemoterapi och MRD-status bestämdes efter induktionsterapi (blaster < 5 % med MRD-nivå < 10<sup>-3</sup>, blaster < 5 % med MRD-nivå ≥ 10<sup>-3</sup> och blaster ≥ 5 % och < 25 %). Demografi och utgångsvärden var väl balanserade mellan de två armarna (se tabell 10). Ingen individ hade tidigare genomgått HSCT.

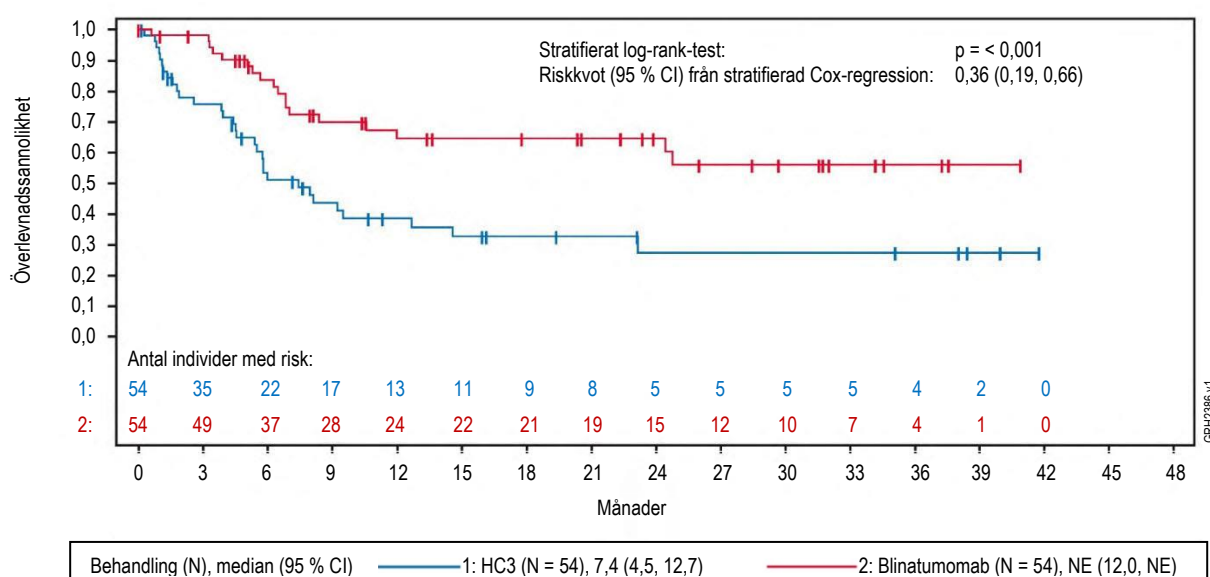
**Tabell 10. Demografi och utgångsvärden i studie 20120215**

Värden	BLINCYTO (N = 54)	Standardkemoterapi (N = 54)
<b>Ålder, n (%)</b>		
< 1 år	0 (0,0)	0 (0,0)
1 till 9 år	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 till 18 år	15 (27,8)	16 (29,6)
<b>Män, n (%)</b>		
	30 (55,6)	22 (40,7)
<b>Etnisk tillhörighet, n (%)</b>		
Amerikanska indianer eller Alaskas ursprungsbefolkning	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisk	1 (1,9)	3 (5,6)
Svart (eller afroamerikansk)	0 (0,0)	3 (5,6)
Hawaiis ursprungsbefolkning eller annan befolkning från Stillahavsområdet	0 (0,0)	0 (0,0)
Annan	3 (5,6)	5 (9,3)
Vit	50 (92,6)	43 (79,6)
<b>Förekomst och typ av genetisk avvikelse, n (%)</b>		
Nej	34 (63,0)	29 (53,7)
Ja	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploiditet	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploiditet	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL-rearrangerad	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)
Annan	9 (16,7)	10 (18,5)
<b>Extramedullärt engagemang vid återfall, n (%)</b>		
Nej	44 (81,5)	40 (74,1)
Ja	10 (18,5)	14 (25,9)
<b>Cytomorfologi, n (%)</b>		
Blaster < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blaster ≥ 5 % och < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blaster ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Ej utvärderbart	0 (0,0)	1 (1,9)
<b>MRD PCR-värde, n (%)</b>		
≥ 10 <sup>-4</sup>	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 <sup>-4</sup>	20 (37,0)	22 (40,7)

Värden	BLINCYTO (N = 54)	Standardkemoterapi (N = 54)
Tid från första diagnos till återfall (månad), n (%)		
< 18 månader	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 månader och ≤ 30 månader	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 månader	3 (5,6)	4 (7,4)

Det primära effektmåttet var händelsefri överlevnad (EFS). Studien visade statistiskt signifikant förbättring av EFS för patienter som behandlades med BLINCYTO jämfört med standard konsolideringskemoterapi. Behandlingseffekterna i subgrupperna (t.ex. ålder, tumörbörda/MRD-status, tid från första diagnos till återfall) överensstämde i allmänhet med resultaten i den totala populationen. Se figur 3 och tabell 11 för effektresultat från den primära analysen från studie 20120215.

**Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över händelsefri överlevnad**



CI = konfidensintervall, HC3 = konsolidering av högriskpatienter 3, N = antal patienter i analysuppsättningen, NE = ej utvärderbart.

**Tabell 11. Effekresultat hos pediatriska patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL (20120215)**

	BLINCYTO (N = 54)	Standardkemoterapi (N = 54)
<b>Händelsefri överlevnad<sup>a</sup></b>		
Händelser (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Median, månader [95 % CI]	NE <sup>b</sup> [12,0, NE <sup>b</sup> ]	7,4 [4,5, 12,7]
Riskkvot [95 % CI] <sup>c</sup>	0,36 [0,19, 0,66]	
p-värde <sup>d</sup>	< 0,001	
<b>Total överlevnad</b>		
Antal dödsfall (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-månaders estimat % [95 % CI]	81,1 [65,5, 90,2]	55,8 [36,9, 71,0]
Riskkvot [95 % CI] <sup>c,d</sup>	0,43 [0,18, 1,01]	
p-värde <sup>e,f</sup>	0,047	
<b>MRD-svar<sup>g</sup></b>		
Antal MRD-svar, n1/n2 <sup>h</sup> (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % CI]	[77,8, 96,6]	[39,2, 68,6]
p-värde <sup>f,i</sup>	< 0,001	

Obs! Effektnät från den primära analysen (brytdatum för data var 17 juli 2019).

<sup>a</sup> EFS-tiden beräknades från tidpunkten för randomisering till datumet för återfall eller tumörbörda på  $\geq 5\%$  och  $< 25\%$  blaster efter att ha uppnått fullständig remission (CR), misslyckats att uppnå CR efter behandlingen, sekundär malignitet eller dödsfall oavsett orsak, beroende på vilket som inträffade först.

<sup>b</sup> NE = ej skattningsbar.

<sup>c</sup> Baserat på en stratifierad Cox-modell.

<sup>d</sup> Den uppdaterade riskkvoten för OS (brytdatum för data var 14 september 2020) var 0,33 (95 % CI: 0,15–0,72).

<sup>e</sup> P-värdet härleddes med ett stratifierat log-rank-test.

<sup>f</sup> Effektmåttet är inte formellt testat. P-värdet justerades inte med avseende på multiplicitet.

<sup>g</sup> MRD-svar (minimum residual disease; minimal kvarstående sjukdom) definierades som MRD detekterad med PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>h</sup> n1: antalet patienter som uppnådde ett MRD-svar efter att ha haft ett MRD-utgångsvärde på  $\geq 10^{-4}$  eller  $< 10^{-4}$ ; n2: antalet utvärderade patienter.

<sup>i</sup> P-värdet härleddes med Cochran Mantel Haenszel-testet.

Den totala medianuppföljningstiden för EFS var 51,9 månader (95 % CI: 47,2, 62,1). Hos patienter som fick standard konsolideringskemoterapi (HC3) var 36-månaders Kaplan-Meier-uppskattningen av EFS 27,6 % (95 % CI: 16,2, 40,3) jämfört med 63,3 % (95 % CI: 48,7, 74,8) hos patienter som fick BLINCYTO och riskkvoten (95 % CI) var 0,35 (0,20, 0,61).

Medianuppföljningstiden för OS var 55,2 månader för den totala populationen och var liknande mellan behandlingsarmarna. 36-månaders Kaplan-Meier-uppskattningen var 49,0 % (95 % CI: 34,8 till 61,8) i kemoterapiarmen (HC3) och 80,8 % (95 % CI: 67,3 till 89,2) i BLINCYTO-armen och riskkvoten (95 % CI) var 0,33 (0,16, 0,66). Mediantiden till transplantation var 1,7 månader (intervall: 1 till 4 månader) i HC3-armen och 1,9 månader (intervall: 1 till 3 månader) i BLINCYTO-armen.

En numeriskt högre incidens av allogen HSCT efter baslinjen rapporterades i BLINCYTO-armen jämfört med HC3-armen; 82,5 % av individerna (47 av 57) i HC3-armen och 94,4 % av individerna (51 av 54) i BLINCYTO-armen. I HC3-armen genomgick 39 av 57 individer (68,4 %) en transplantation medan de var i fullständig remission, medan 51 av 54 individer (94,4 %) i BLINCYTO-armen genomgick en transplantation medan de var i fullständig remission.

100 dagar efter transplantation nådde mortalitetsfrekvensen 3,9 % (95 % CI: 1,0 till 14,8) i BLINCYTO-armen och 5,1 % (95 % CI: 1,3 till 19,0) i kemoterapiarmen (HC3).

Kaplan-Meier-mediantiden till dödsfall var 1 558,0 dagar i HC3-armen (95 % CI: 431,0 dagar till NE) och uppnåddes inte i blinatumomabarmen (95 % CI: NE, NE).

Säkerhet och effekt för BLINCYTO utvärderades även i en öppen, multicenter, enarmad studie av 93 pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (i andra eller senare benmärgsrecidiv, i benmärgsrecidiv efter allogen HSCT eller refraktär mot andra behandlingar och med  $> 25\%$  blaster i benmärg) (MT103-205). Det var en tvådelad studie med en dosundersökningsdel för att avgöra lämplig doseringsregim följt av en enarmad effektivitetsdel där den regimen användes.

BLINCYTO administrerades som en kontinuerlig intravenös infusion. I studiens dosundersökningsdel utvärderades doser på upp till  $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dygn}$ . Den rekommenderade dosen för farmakokinetikexpansions- och effektivitetsdelarna av studien fastställdes vara  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dygn}$  på dag 1–7 och  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dygn}$  på dag 8–28 för cykel 1, och  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dygn}$  på dag 1–28 för efterföljande cykler. Doskorrigering fick göras i händelse av biverkningar. Patienter som svarade på BLINCYTO men som senare fick ett recidiv fick möjligheten att återigen behandlas med BLINCYTO.

I patientgruppen som behandlades (i dosundersöknings-, PK-expansions- och effektivitetsdelarna) ingick 70 patienter som fick minst 1 infusion BLINCYTO vid rekommenderad dos. Det genomsnittliga antalet behandlingscykler var 1,5. Bland de behandlade patienterna var medianåldern 8 år (intervall: 7 månader till 17 år), 40 av 70 (57,1 %) hade genomgått allogen HSCT före BLINCYTO-behandlingen och 39 av 70 (55,7 %) hade refraktär sjukdom. De flesta patienter hade en hög tumörbörda ( $\geq 50\%$  leukemiska blaster i benmärgen) vid baslinjen med ett medianvärde för benmärgsblaster på 75,5 %.

20 av 70 (28,6 %) patienter uppnådde CR/CRh\* inom de första 2 behandlingscyklerna, och 17 av 20 (85 %) inträffade inom behandlingscykel 1. Fyra patienter uppnådde M1-benmärg, men uppfyllde inte kriteriet för återhämtning av perifera blodkroppar för CR eller CRh\*. 11 av de 20 patienterna (55 %) som uppnådde CR/CRh\* fick allogen HSCT. CR/CRh\* för patienter under 2 år var 40,0 % (4/10), CR/CRh\* för patienter 2–6 år var 30,0 % (6/20) och CR/CRh\* för patienter 7–17 år var 25,0 % (10/40). Tre patienter < 1 år som var refraktära mot tidigare behandling och aldrig hade genomgått allogen HSCT fick en BLINCYTO-cykel vid en dos på 5–15 µg/m<sup>2</sup>/dygn. Ingen av de 3 individerna < 1 år uppnådde CR/CRh\*, 1 patient hade progressiv sjukdom (OS 2,3 månader) och 2 var non-responders (OS 1,1 månader respektive 8,7 månader). Typen av biverkningar som observerades hos spädbarn liknade dem som observerades i den totala pediatriiska populationen. Effekter resultat finns i tabell 12.

**Tabell 12. Effekter resultat hos patienter < 18 år med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL (MT103-205)**

	<b>N = 70</b>
CR <sup>a</sup> /CRh <sup>*b</sup> , n (%) [95 % CI]	20 (28,6 %) [18,4 % – 40,6 %]
CR, n (%) [95 % CI]	11 (15,7 %) [8,1 % – 26,4 %]
CRh <sup>*</sup> , n (%) [95 % CI]	9 (12,9 %) [6,1 % – 23,0 %]
Fullständigt MRD-svar för CR/CRh <sup>*c</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95 % CI]	11/20 (55,0 %) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95 % CI]	6/11 (54,5 %) [23,4 – 83,3]
CRh <sup>*</sup> , n1/n2 <sup>d</sup> (%) [95 % CI]	5/9 (55,6 %) [21,2 – 86,3]
Medianlängd för recidiv <sup>e</sup> -fri överlevnad (RFS) <sup>e</sup> för CR/CRh <sup>*</sup> [95 % CI]	6,8 månader [2,2 till 12,0 månader]
Medianlängd för total överlevnad [95 % CI]	7,5 månader [4,0 till 11,8 månader]
Mortalitet 100 dagar efter allogen HSCT <sup>f</sup>	
n/N (%), [95 % CI]	1/6 (16,7 %) [2,5 % – 72,7 %]

<sup>a</sup> CR definierades som M1-benmärg (≤ 5 % blaster i benmärgen), inga tecken på cirkulerande blaster eller extramedullärt engagemang, fullständig återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter > 100 000/mikroliter och absolut neutrofilantal [ANC] > 1 000/mikroliter) och inget recidiv inom 28 dagar.

<sup>b</sup> CRh\* definierades som M1-benmärg (≤ 5 % blaster i benmärgen), inga tecken på cirkulerande blaster eller extramedullärt engagemang, partiell återhämtning av antalet perifera blodkroppar (trombocyter > 50 000/mikroliter och ANC > 500/mikroliter) och inget recidiv inom 28 dagar.

<sup>c</sup> Fullständigt MRD-svar, ingen detekterbar signal på leukemiska celler – vare sig med PCR eller flödescytometri.

<sup>d</sup> n1: antal patienter som uppnådde MRD-svar och respektive remissionsstatus, n2: antal patienter som uppnådde respektive remissionsstatus. En CR/CRh\*-responder saknade MRD-data och ansågs vara en MRD-nonresponder.

<sup>e</sup> Recidiv definierades som hematologiskt recidiv (mer än 25 % blaster i benmärgen efter CR) eller extramedullärt recidiv.

<sup>f</sup> Endast patienter med HSCT i CR/CRh\*-remission (som inte hade fått något medel mot leukemi före HSCT) ingår.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Blinatumomabs farmakokinetik verkar vara linjär över ett dosintervall från 5 till 90 µg/m<sup>2</sup>/dag (motsvarar ungefär 9–162 µg/dag) hos vuxna patienter. Efter kontinuerlig intravenös infusion uppnåddes jämviktsskoncentration i serum (C<sub>ss</sub>) inom en dag och förblev stabil över tid. Ökningen av de genomsnittliga C<sub>ss</sub>-värdena var ungefär proportionell mot dosen i intervallet som testades. Vid de kliniska doserna på 9 µg/dag och 28 µg/dag mot recidiverande eller refraktär ALL var genomsnittlig (SD) C<sub>ss</sub> 228 (356) pg/ml respektive 616 (537) pg/ml. Blinatumomabs farmakokinetik hos patienter med MRD-positiv pre-B-cells ALL liknade den hos patienter med recidiverande eller refraktär ALL.

### Distribution

Den beräknade genomsnittliga (SD) terminala distributionsvolymen (V<sub>z</sub>) var 4,35 (2,45) l med en kontinuerlig intravenös infusion av blinatumomab.

## Metabolism

Metabolismvägarna för blinatumomab har inte kartlagts. Liksom andra terapeutiska proteiner förväntas blinatumomab brytas ned till små peptider och aminosyror via katabola reaktionsvägar.

## Eliminering

Beräknad genomsnittlig (SD) systemclearance med kontinuerlig intravenös infusion hos patienter som fick blinatumomab var i kliniska studier 3,11 (2,98) l/timme. Den genomsnittliga (SD) halveringstiden var 2,10 (1,41) timmar. Försumbara mängder blinatumomab utsöndrades i urin vid de testade kliniska doserna.

## Kroppsyta, kön och ålder

En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekterna av demografiska egenskaper på blinatumomabs farmakokinetik. Resultaten tyder på att ålder (7 månader till 80 år) och kön inte påverkar blinatumomabs farmakokinetik. Patientens kroppsyta (0,37 till 2,70 m<sup>2</sup>) påverkar blinatumomabs farmakokinetik. Påverkan är emellertid försumbar hos vuxna. Dosering som baseras på patientens kroppsyta rekommenderas för den pediatrika populationen.

## Nedsatt njurfunktion

Det har inte gjorts några formella studier på blinatumomabs farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiska analyser visade på en omkring 2-faldig skillnad i genomsnittlig clearance av blinatumomab mellan patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion. Dock observerades hög variation mellan patienterna (CV % upp till 96,8 %) och clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion låg väsentligen inom intervallet som observerades hos patienter med normal njurfunktion, varför njurfunktionen inte förväntas påverka de kliniska utfallen i någon kliniskt betydelsefull grad.

## Nedsatt leverfunktion

Det har inte gjorts några formella studier över blinatumomabs farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion. ALAT- och ASAT-värden vid baslinjen användes för att bedöma effekten av nedsatt leverfunktion på blinatumomabs clearance. Farmakokinetiska populationsanalyser tydde på att det inte förelåg någon koppling mellan ALAT- eller ASAT-nivåerna och clearance av blinatumomab.

## Pediatrik population

Blinatumomabs farmakokinetik verkar vara linjär över ett dosintervall från 5 till 30 µg/m<sup>2</sup>/dygn hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL. Vid rekommenderade doser på 5 och 15 µg/m<sup>2</sup>/dygn var värdena för genomsnittlig (SD) jämviktskoncentration (C<sub>ss</sub>) 162 (179) respektive 533 (392) pg/ml. Beräknad genomsnittlig (SD) distributionsvolym (V<sub>z</sub>), clearance (CL) och terminal halveringstid (t<sub>1/2,z</sub>) var 3,91 (3,36) l/m<sup>2</sup>, 1,88 (1,90) l/h/m<sup>2</sup> respektive 2,19 (1,53) timmar.

Blinatumomabs farmakokinetik hos patienter i första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL karakteriserades med en uppskattad genomsnittlig (SD) C<sub>ss</sub> på 15 µg/m<sup>2</sup>/dygn och CL var 921 (1 010) pg/ml respektive 0,988 (0,450) l/h/m<sup>2</sup>; de observerade värdena anses inte vara kliniskt annorlunda än dem hos patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL. Distributionsvolym och halveringstid kunde inte beräknas.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering som utfördes med blinatumomab och den murina surrogatmolekylen visade de förväntade farmakologiska effekterna ( däribland frisättning av cytokiner, minskat antal leukocyter, uttömning av B-celler, minskat antal T-celler, minskat antal celler i lymfvävnad). Dessa förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Reproduktionstoxikologiska studier har inte utförts med blinatumomab. I en toxicitetsstudie över embryo- och fosterutveckling i möss passerade den murina surrogatmolekylen placenta i begränsad omfattning (kvoten mellan serumkoncentrationerna hos foster och modern var < 1 %) och inducerade inte embryo-/fostertoxicitet eller teratogenicitet. De förväntade uttömningarna av B- och T-celler observerades hos dräktiga möss, men hematologiska effekter utvärderades inte hos foster. Inga studier har utförts för att utvärdera behandlingsrelaterade effekter på fertilitet. Inga effekter på reproduktionsorganen hos mushanar och -honor observerades i toxicitetsstudier med den murina surrogatmolekylen.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver

Citronsyramonohydrat (E330)  
Trehalosdihydrat  
Lysinhydroklorid  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)

#### Lösning (stabiliseringsmedel)

Citronsyramonohydrat (E330)  
Lysinhydroklorid  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnade injektionsflaskor

5 år

#### Rekonstituerad lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning har demonstrerats i 24 timmar vid 2 °C - 8 °C eller i 4 timmar vid eller under 27 °C.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska den rekonstituerade lösningen användas omedelbart såvida inte rekonstitueringsmetoden förhindrar mikrobiologisk kontaminering. Om den inte späds omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena användarens ansvar.



### Spädd lösning (färdigberedd infusionspåse)

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning har demonstrerats i 10 dagar vid 2 °C - 8 °C eller i 96 timmar vid eller under 27 °C.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C om inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras och transporteras kallt (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje BLINCYTO-förpackning innehåller 1 injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, och 1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel):

- 38,5 mikrogram blinatumomab pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (elastomergummi), försegling (aluminium) och snäpplock, och
- 10 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (elastomergummi), försegling (aluminium) och snäpplock.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

##### Aseptisk beredning

Aseptisk teknik måste säkerställas under beredning av infusionen. Beredning av BLINCYTO ska:

- göras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i enlighet med goda rutiner, i synnerhet med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredas i ett dragskåp med laminärt flöde eller i ett biologiskt säkerhetsskåp, med användning av standardiserade försiktighetsåtgärder för säker hantering av intravenösa medel.

Det är mycket viktigt att anvisningarna för beredning och administrering i detta avsnitt följs noga för att minimera medicineringsfel (såsom underdosering och överdosering).

##### Övriga anvisningar

- BLINCYTO är kompatibelt med infusionspåsar/pumpkassetter av polyolefin, PVC non-di-etylhexylftalat (icke-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Efter infusionen ska ej använt läkemedel och avfall kasseras enligt gällande anvisningar.

##### Beredning av infusionsvätska, lösning

Följande material behövs också, men de ingår **inte** i förpackningen:

- Sterila sprutor för engångsbruk.
- 21–23 gauge kanyler (rekommenderas).
- Vatten för injektionsvätskor.

- Infusionspåse med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
  - För att minimera antalet aseptiska överföringar ska en 250 ml förfylld infusionspåse användas. **BLINCYTO-dosberäkningar baseras på en normal överskottsvolym på 265 till 275 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.**
  - Använd enbart infusionspåsar/pumpkassetter av polyolefin, PVC non-di-etylhexylftalat (icke-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Intravenösa slangar av polyolefin, PVC icke-DEHP eller EVA med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2 µm inlinefilter.
  - Försäkra dig om att slangen är kompatibel med infusionspumpen.

**Rekonstituera BLINCYTO med vatten för injektionsvätskor.** Rekonstituera inte BLINCYTO-injektionsflaskorna med lösningen (stabiliseringsmedel).

**När slangen för intravenös infusion ska förfyllas får endast lösningen i påsen med den SLUTLIGA, beredda BLINCYTO-lösningen för infusion användas.** Använd inte natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att förfylla.

#### *Rekonstituering av BLINCYTO*

1. Fastställ hur många BLINCYTO-injektionsflaskor som behövs för en dos och infusionstid.
2. Använd en spruta och rekonstituera varje injektionsflaska BLINCYTO pulver till koncentrat med 3 ml vatten för injektionsvätskor. Rikta vattnet längs väggarna på BLINCYTO-injektionsflaskan och inte direkt på det lyofiliserade pulvret.
  - **Rekonstituera inte BLINCYTO pulver till koncentrat med lösningen (stabiliseringsmedel).**
  - Tillsats av vatten för injektionsvätskor till pulvret till koncentrat ger en total volym på 3,08 ml med en slutlig BLINCYTO-koncentration på 12,5 µg/ml.
3. Snurra innehållet varsamt för att undvika skumbildning.
  - **Får ej skakas.**
4. Kontrollera den rekonstituerade lösningen visuellt för partiklar och missfärgning under rekonstitueringen och före infusionen. Den färdiga lösningen ska vara klar till något opalskimrande, färglös till något gulaktig.
  - **Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.**

#### *Beredning av BLINCYTO-infusionspåse*

Kontrollera den förskrivna dosen och infusionstiden för varje BLINCYTO-infusionspåse. För att minimera antalet fel **ska de angivna volymerna som beskrivs i tabell 13 och 14 användas vid beredning av BLINCYTO-infusionspåsen.**

- Tabell 13 för patienter som väger 45 kg eller mer
  - Tabell 14 för patienter som väger mindre än 45 kg
1. Använd en infusionspåse förfylld med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, som normalt innehåller en total volym på 265 till 275 ml.
  2. För att grundbehandla infusionspåsen ska 5,5 ml av lösningen (stabiliseringsmedel) aseptiskt överföras till påsen med hjälp av en spruta. Blanda påsens innehåll varsamt för att undvika skumbildning. Kassera den återstående lösningen (stabiliseringsmedel).
  3. Använd en spruta och överför aseptiskt den erforderliga volymen av rekonstituerad BLINCYTO lösning till infusionspåsen som innehåller lösning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätska och lösningen (stabiliseringsmedel). Blanda påsens innehåll varsamt för att undvika skumbildning.
    - Se tabell 13 för patienter som väger 45 kg eller mer angående den specifika volymen av rekonstituerad BLINCYTO.
    - Se tabell 14 för patienter som väger mindre än 45 kg (dos baserad på BSA) angående den specifika volymen av rekonstituerad BLINCYTO.
    - Kassera injektionsflaskan med eventuellt oanvänd rekonstituerad BLINCYTO-lösning.

4. Säkerställ aseptiska förhållanden och fäst den intravenösa slangen med det sterila 0,2 µm inlinefiltret till infusionspåsen. Försäkra dig om att slangen för intravenös infusion är kompatibel med infusionspumpen.
5. Avlägsna luft från infusionspåsen. Detta är särskilt viktigt vid användning med en ambulatorisk infusionspump.
6. **Förfyll den intravenösa infusionsslangen med enbart lösningen i påsen med den SLUTLIGA beredda BLINCYTO-lösningen för infusion.**
7. Förvara i kylskåp vid 2 °C - 8 °C om den inte används omedelbart.

**Tabell 13. För patienter som väger 45 kg eller mer: volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, stabiliseringsmedel (lösning) och rekonstituerad BLINCYTO som ska tillsättas infusionspåsen**

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>			250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>			5,5 ml	
			<b>Rekonstituerad BLINCYTO</b>	
<b>Infusionstid</b>	<b>Dos</b>	<b>Infusionshastighet</b>	<b>Volym</b>	<b>Injektionsflaskor</b>
<b>24 timmar</b>	9 µg/dygn	10 ml/timme	0,83 ml	1
	28 µg/dygn	10 ml/timme	2,6 ml	1
<b>48 timmar</b>	9 µg/dygn	5 ml/timme	1,7 ml	1
	28 µg/dygn	5 ml/timme	5,2 ml	2
<b>72 timmar</b>	9 µg/dygn	3,3 ml/timme	2,5 ml	1
	28 µg/dygn	3,3 ml/timme	8 ml	3
<b>96 timmar</b>	9 µg/dygn	2,5 ml/timme	3,3 ml	2
	28 µg/dygn	2,5 ml/timme	10,7 ml	4

**Tabell 14. För patienter som väger mindre än 45 kg: volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, stabiliseringsmedel (lösning) och rekonstituerad BLINCYTO som ska tillsättas infusionspåsen**

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
24 timmar	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	10 ml/timme	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 timmar	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	10 ml/timme	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
0,4 – 0,49	0,59 ml	1			

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>48 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	5 ml/timme	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
0,4 – 0,49	0,39 ml	1			
<b>48 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	5 ml/timme	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
0,4 – 0,49	1,2 ml	1			

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>72 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	3,3 ml/timme	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
0,4 – 0,49	0,59 ml	1			
<b>72 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	3,3 ml/timme	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
0,4 – 0,49	1,8 ml	1			

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>96 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	2,5 ml/timme	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
0,4 – 0,49	0,78 ml	1			
<b>96 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	2,5 ml/timme	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 = patientens kroppsytta

\*Säkerheten vid administrering av BLINCYTO för BSA på mindre än 0,4 m<sup>2</sup> har inte fastställts.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1047/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 november 2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 mars 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Amgen Inc.  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320  
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

### • Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### • Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan BLINCYTO frisläpps i medlemsländerna måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive lands nationella tillsynsmyndighet om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, däribland media för kommunikation, spridningssätt och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att informera om viktiga risker som är förknippade med BLINCYTO, i synnerhet medicineringsfel och neurologiska biverkningar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsstat där BLINCYTO marknadsförs ska säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, lämna ut och använda BLINCYTO förses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Utbildningsmaterial för apotekspersonal
- Utbildningsmaterial för sjuksköterskor
- Utbildningsmaterial för patienter/vårdgivare
- Patientkort

**Utbildningsmaterialet för läkare** ska innehålla:

1. En länk till **produktresumén**
2. **Läkarguiden** ska innehålla följande huvudkomponenter:
  - Information om vikten av att rapportera biverkningar.
  - Viktig information om behandling med BLINCYTO, administrering och dosering, sjukhusvistelsetider samt tillfälliga och/eller permanenta behandlingsstopp.
  - Begäran att ge utbildningsmaterial till apotekspersonal, sjuksköterskor och patienter/vårdgivare.
  - Begäran att rådge patienten och ge utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare.

### Medicineringsfel

- Viktig information om medicineringsfel som har observerats med BLINCYTO.

### Neurologiska biverkningar

- Viktig information om neurologiska biverkningar som har observerats med BLINCYTO och hantering av neurologisk toxicitet.
- Rekommendation om att övervaka patienterna för tecken och symtom på neurologisk toxicitet.

### Rådgivning till patienten

- Viktigt budskap att förmedla i rådgivningen som rekommendationer till patienterna:
  - Att inte köra bil under tiden som de får BLINCYTO.
  - Hur de minimerar risken för medicineringsfel då de använder infusionspumpen.
  - Hur de kontaktar behandlande läkare/sjuksköterska om de får neurologiska biverkningar eller problem med infusionspumpen.

### **Utbildningsmaterialet för apotekspersonal ska innehålla:**

1. En länk till **produktresumén**
2. **Apotekspersonalens guide**, med följande huvudkomponenter:
  - Information om vikten av att rapportera biverkningar.
  - Viktig information om medicineringsfel som har observerats med BLINCYTO och BLINCYTO-dosering.
  - Viktig information om hur BLINCYTO infusionsvätska för intravenös administrering ska rekonstitueras och beredas under aseptiska förhållanden och med aseptisk teknik.

### **Utbildningsmaterialet för sjuksköterskor ska innehålla:**

1. En länk till **produktresumén**
2. **Sjuksköterskornas guide**, med följande huvudkomponenter:
  - Information om vikten av att rapportera biverkningar.
  - Beskrivning av hur specifikt BLINCYTO ska administreras.
  - Viktig information om neurologiska biverkningar, hur patienterna ska övervakas samt hantering av tidiga tecken och symtom på neurologiska biverkningar.
  - Viktig information om medicineringsfel som har observerats med BLINCYTO.
  - Viktigt budskap att förmedla i rådgivningen som rekommendationer till patienterna:
    - Att inte köra bil under tiden som de får BLINCYTO.
    - Hur de gör för att minimera risken för medicineringsfel då de använder infusionspumpen.
    - Att kontakta behandlande läkare/sjuksköterska om de får neurologiska biverkningar eller problem med infusionspumpen.

### **Utbildningsmaterialet för patienter (och vårdgivare) ska innehålla:**

1. **Patienternas informationsguide**, med följande huvudkomponenter:
  - Information om vikten av att rapportera biverkningar.
  - Beskrivning av hur BLINCYTO ska administreras och hur de minimerar risken för medicineringsfel då de använder infusionspumpen.
  - Beskrivning av de huvudsakliga tecknen och/eller symtomen på neurologiska biverkningar och betydelsen av att omedelbart underrätta den behandlande läkaren eller sjuksköterskan om symtomen uppträder.
  - Rekommendationer till patienterna om att inte köra bil under tiden som de får BLINCYTO.
2. En länk till **bipacksedeln**

### **Patientkortet ska innehålla:**

- Ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdspersonal som någon gång behandlar patienten, däribland för akuta tillstånd, att patienten använder BLINCYTO.
- Kontaktuppgifter till läkaren som har förskrivit BLINCYTO.
- Startdatum för behandling med BLINCYTO.
- Information om när läkare eller sjuksköterska ska kontaktas.
- Information om vikten av att rapportera biverkningar.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): Studie 20150136: en observationsstudie över blinatumomabs säkerhet och effekt, användning och behandlingspraxis*.	Q12025

\* Studieprotokollet ska utarbetas och presenteras för granskning av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av humanläkemedel (PRAC) inom 2 månader efter beslut från EU-kommissionen.

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): Studie 20180130: en observationsstudie för att ytterligare karaktärisera den långsiktiga säkerheten för BLINCYTO inklusive utvecklingsaspekter, HSCT och sekundär malignitet hos pediatrika patienter med pre-B-cells ALL som har behandlats med endera blinatumomab eller kemoterapi följt av transplantation*.	Q42038

\* Studieprotokollet ska utarbetas och presenteras för granskning av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av humanläkemedel (PRAC) inom 3 månader efter beslut från EU-kommissionen.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning  
blinatumomab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 38,5 mikrogram blinatumomab.  
Efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor innehåller varje injektionsflaska  
12,5 mikrogram/ml blinatumomab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: citronsyramonohydrat (E330), trehalosdihydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433) och  
natriumhydroxid.  
Lösning (stabiliseringsmedel): citronsyramonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433),  
natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.  
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska med pulver.  
1 injektionsflaska med lösning (stabiliseringsmedel). Ska enbart tillsättas till påsen med natriumklorid.

#### 5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning, efter rekonstituering och spädning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte den rekonstituerade lösningen.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras och transporteras kallt.  
Får ej frysas.  
Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1047/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

BLINCYTO 38,5 µg pulver till koncentrat  
blinatumomab  
i.v. efter rekonstituering och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INEJKTIONSFLASKA MED LÖSNING (STABILISERINGSMEDEL)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lösning (stabiliseringsmedel).  
BLINCYTO

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 ml

**6. ÖVRIGT**

Tillsätt enbart till påsen med natriumklorid.

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning blinatumomab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare ger dig även följande utbildningsmaterial:
  - Utbildningsbroschyr för patienter och vårdgivare som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan du får BLINCYTO och under behandlingen med BLINCYTO.
  - Patientkort med kontaktuppgifter till det medicinska teamet och information om när läkare eller sjuksköterska ska kontaktas. Bär alltid med dig detta patientkort.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad BLINCYTO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder BLINCYTO
3. Hur du använder BLINCYTO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BLINCYTO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad BLINCYTO är och vad det används för**

Den aktiva substansen i BLINCYTO är blinatumomab. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas antineoplastiska medel och som är riktade mot cancerceller.

BLINCYTO används för att behandla vuxna med akut lymfatisk leukemi. Akut lymfatisk leukemi är en cancer i blodet där en särskild typ av vita blodkroppar som kallas "B-lymfocyter" förökar sig okontrollerat. Detta läkemedel fungerar genom att göra det möjligt för immunsystemet att attackera och förstöra dessa blodcancerceller. BLINCYTO används när akut lymfatisk leukemi har återkommit eller inte har svarat på tidigare behandling (kallas recidiverande eller refraktär akut lymfatisk leukemi).

Den används också för vuxna patienter med akut lymfatisk leukemi som fortfarande har kvar ett litet antal cancerceller efter tidigare behandling (kallas MRD (minimal residual disease), minimal kvarvarande sjukdom).

BLINCYTO används för att behandla barn ( $\geq 1$  år), tonåringar och unga vuxna med akut lymfatisk leukemi (ALL) när tidigare behandlingar inte har fungerat eller har slutat att fungera.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder BLINCYTO

### Använd inte BLINCYTO

- om du är allergisk mot blinatumomab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

### Varningar och försiktighet

**Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder BLINCYTO** om något av följande stämmer in på dig. BLINCYTO kanske inte är lämpligt för dig:

- om du någon gång har haft neurologiska problem, till exempel skakningar (tremor), känselrubbingar, krampanfall, minnesförlust, förvirring, desorientering, balanssvårigheter eller talsvårigheter. Om du fortfarande lider av aktiva neurologiska problem eller tillstånd ska du tala om det för läkaren. Om leukemin har spridit sig till hjärnan och/eller ryggmärgen kan läkaren först behöva behandla detta innan du kan starta behandlingen med BLINCYTO. Läkaren kommer att undersöka ditt nervsystem och utföra tester innan han eller hon avgör om du ska få BLINCYTO eller inte. Läkaren kan behöva ge dig särskild vård under behandlingen med BLINCYTO.
- om du har en aktiv infektion.
- om du tidigare har drabbats av en infusionsreaktion efter att ha fått BLINCYTO. Symtomen kan inbegripa väsljud vid andning, blodvallningar, ansiktssvullnad, andningssvårigheter, lågt eller högt blodtryck.
- om du tror att du snart kan behöva någon vaccination, även sådana du kan behöva i samband med utlandsresor. Vissa vacciner får inte ges inom två veckor före, samtidigt med eller under månaderna efter behandlingen med BLINCYTO. Läkaren kommer att avgöra om du ska få vaccinationen.

**Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** om du drabbas av någon av följande reaktioner under tiden som du får BLINCYTO, eftersom de kan behöva behandlas och dosen justeras:

- om du drabbas av krampanfall, talsvårigheter eller sluddrigt tal, förvirring och desorientering eller balanssvårigheter.
- om du drabbas av frossbrytningar eller frossa, eller känner dig varm, ska du ta tempen och kontrollera om du har feber, eftersom dessa symtom kan innebära att du har en infektion.
- om du drabbas av någon typ av reaktion under infusionen, vilken kan inbegripa yrsel, svimningskänsla, illamående, ansiktssvullnad, andningssvårigheter, väsljud vid andning eller utslag.
- om du drabbas av kraftigt och ihållande magont, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara symtom på ett allvarligt och potentiellt dödligt tillstånd som kallas pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa reaktioner.

**Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** om du blir gravid under tiden som du får BLINCYTO. Läkaren kommer att tala med dig om försiktighetsåtgärder i samband med vaccinationer av barnet.

Före varje infusion med BLINCYTO kommer du att få läkemedel som bidrar till att minimera en eventuell livshotande komplikation som kallas tumörlyssyndrom. Syndromet beror på kemiska störningar i blodet, vilka orsakas av nedbrytning av döende cancerceller. Du kan också få läkemedel för att sänka febern.

Under behandlingen och i synnerhet under de allra första dagarna efter det att behandlingen startat, kan du drabbas av en allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar (neutropeni), allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar och feber (febril neutropeni), förhöjda levervärden eller förhöjda halter av

urinsyra. Läkaren kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera antalet blodkroppar under behandlingen med BLINCYTO.

### **Barn och ungdomar**

BLINCYTO ska inte användas av barn under 1 års ålder.

### **Andra läkemedel och BLINCYTO**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

#### Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 48 timmar efter den sista behandlingen. Tala med läkare eller sjuksköterska om lämpliga preventivmetoder.

#### Graviditet

Det är inte känt vilka effekter BLINCYTO har på gravida kvinnor, men med tanke på BLINCYTOs verkningsmekanism skulle det kunna skada det ofödda barnet. Använd inte BLINCYTO under graviditeten om inte läkaren anser att det är det bästa läkemedlet för dig.

Om du blir gravid under behandlingen med BLINCYTO ska du berätta det för din läkare eller sjuksköterska. Läkaren kommer att tala med dig om försiktighetsåtgärder i samband med vaccinationer av barnet.

#### Amning

Du ska inte amma under och i minst 48 timmar efter din sista behandling. Det är inte känt om BLINCYTO utsöndras i bröstmjolk, men det går inte att utesluta en risk för barnet som ammas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du ska inte köra, använda tunga maskiner eller delta i riskfyllda aktiviteter under tiden som du får BLINCYTO. BLINCYTO kan orsaka neurologiska problem, som yrsel, krampanfall, förvirring, koordinations- och balansstörningar.

### **BLINCYTO innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per infusion om 24 timmar, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder BLINCYTO**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

## **Hur BLINCYTO ges**

Du kommer att få BLINCYTO via en ven (intravenöst) under en kontinuerlig period på 4 veckor med hjälp av en infusionspump (detta är 1 behandlingscykel). Därefter följer en period på 2 veckor då du inte får någon infusion. Du kommer att ha infusionskatetern insatt under hela behandlingscykeln.

Normalt ges 2 behandlingscykler med BLINCYTO om du har recidiverande eller refraktär akut lymfatisk leukemi, och 1 behandlingscykel om du har minimalt kvarvarande akut lymfatisk leukemi. Om du svarar bra på denna behandling kan din läkare besluta att ge dig upp till 3 ytterligare behandlingscykler. Antalet behandlingscykler och dosen som du kommer att få beror på hur bra du tolererar och svarar på BLINCYTO. Läkaren kommer att diskutera med dig om hur lång behandling du ska få. Till pediatrika patienter (1 till 17 år) med första återfall av högrisk akut lymfatisk leukemi ges BLINCYTO under 1 behandlingscykel. Behandlingen kan också avbrytas beroende på hur du tolererar BLINCYTO.

Om du har recidiverande eller refraktär akut lymfatisk leukemi rekommenderas det att du tillbringar de första 9 behandlingsdagarna och de första 2 dagarna av den andra behandlingscykeln på sjukhus under överinseende av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Om du har minimalt kvarvarande akut lymfatisk leukemi rekommenderas det att du tillbringar de första 3 behandlingsdagarna och de första 2 dagarna av efterföljande behandlingscykler, på sjukhus under överinseende av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

För pediatrika patienter med första återfall av högrisk akut lymfatisk leukemi rekommenderas det att de första 3 dagarna av BLINCYTO-behandlingscykeln tillbringas på sjukhus under överinseende av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Om du har eller har haft neurologiska problem rekommenderas att du behandlas på sjukhus under de 14 första dagarna. Läkaren kommer att diskutera med dig om du kan få den fortsatta behandlingen hemma efter den första sjukhusvistelsen. Behandlingen kan innebära att en sjuksköterska regelbundet byter ut infusionspåsen.

Läkaren kommer att avgöra när BLINCYTO-infusionspåsen ska bytas, vilket kan variera från varje dag till var 4:e dag. Infusionshastigheten kan vara snabbare eller långsammare beroende på hur ofta påsen byts.

### **Den första behandlingscykeln**

Om du har recidiverande eller refraktär akut lymfatisk leukemi och din kroppsvikt är större än eller lika med 45 kg är den rekommenderade startdosen i den första behandlingscykeln 9 mikrogram per dag i 1 vecka. Läkaren kan därefter besluta att höja dosen till 28 mikrogram per dag i behandlingsvecka 2, 3 och 4.

Om din kroppsvikt är mindre än 45 kg kommer den rekommenderade startdosen i den första behandlingscykeln att baseras på din vikt och längd. Läkaren kan därefter besluta att höja dosen i behandlingsvecka 2, 3 och 4.

Om du har minimalt kvarvarande akut lymfatisk leukemi kommer din dos av BLINCYTO vara 28 mikrogram per dag under den första cykeln.

Om du är ett barn eller ungdom med första återfall av högrisk akut lymfatisk leukemi och väger mindre än 45 kg baseras den rekommenderade dosen under den första behandlingscykeln på vikt och längd. Om du väger 45 kg eller mer blir din dos av BLINCYTO 28 mikrogram per dygn under den första behandlingscykeln.



## Efterföljande behandlingscykler

Om läkaren beslutar att du ska få ytterligare BLINCYTO-cykler och din kroppsvikt är 45 kg eller mer, kommer din pump att ställas in för att infundera en dos på 28 mikrogram per dag.

Om läkaren beslutar att du ska få ytterligare BLINCYTO-cykler och din kroppsvikt är mindre än 45 kg, kommer din pump att ställas in för att infundera en dos som baseras på din vikt och längd.

## Läkemedel som du får före varje BLINCYTO-cykel

Före behandlingen med BLINCYTO kommer du att få andra läkemedel (förmedicinering) för att minimera infusionsreaktioner och andra eventuella biverkningar. Det kan innebära behandling med kortison (t.ex. dexametason).

## Infusionskateter

Om du har en kateter för infusion är det mycket viktigt att området runt katetern hålls rent, annars finns det risk för att du kan få en infektion. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa dig hur du ska sköta katetern.

## Infusionspump och intravenösa slangar

**Justera inte pumpens inställningar**, även om det har uppstått problem eller om pumpen larmar. Alla förändringar av pumpinställningarna kan leda till en dos som är för hög eller för låg.

Kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska om:

- det har uppstått något problem med pumpen eller om pumpen larmar
- påsen har tömts innan det är dags för nästa schemalagda påsbyte
- infusionspumpen oväntat stannar. Försök inte att starta pumpen igen.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ge dig råd om hur du ska sköta dina vardagsbestyr när du är inkopplad till pumpen. Kontakta läkaren eller sjuksköterskan om du har några frågor.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa av dessa biverkningar kan vara allvarliga.

**Tala omedelbart om för läkaren** om du får någon av följande eller en kombination av följande biverkningar:

- frossbrytningar, frossa, feber, snabba hjärtslag, blodtrycksfall, värkande muskler, trötthetskänsla, hosta, andningssvårigheter, förvirring, rodnad, svullnad eller utsöndringar i det drabbade området eller vid infusionsstället – dessa kan vara tecken på en infektion.
- neurologiska symtom: skakningar (tremor), förvirring, störningar i hjärnans funktion (encefalopati), kommunikationssvårigheter (afasi), krampanfall (konvulsioner).
- feber, svullnad, frossbrytningar, sänkt eller förhöjt blodtryck och vätska i lungorna, vilka kan bli allvarliga – dessa kan vara tecken på ett så kallat cytokinfrisättningsyndrom.
- om du drabbas av kraftigt och ihållande magont, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara symtom på ett allvarligt och potentiellt dödligt tillstånd som kallas pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).

Behandling med BLINCYTO kan orsaka en sänkning av nivåerna av vissa vita blodkroppar med eller utan feber (febril neutropeni eller neutropeni) eller kan leda till förhöjda halter av kalium, urinsyra och fosfat i blodet samt till sänkta kalciumhalter i blodet (tumörlyssyndrom). Läkaren kommer regelbundet att ta blodprover under behandlingen med BLINCYTO.

Andra biverkningar är:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- infektioner i blodet som orsakas av bakterier, virus eller andra typer av infektioner
- sänkta halter av vissa vita blodkroppar med eller utan feber ((febril) neutropeni, leukopeni), sänkta halter av röda blodkroppar, sänkta halter av blodplättar
- feber, svullnad, frossbrytningar, sänkt eller förhöjt blodtryck och vätska i lungorna, vilka kan bli allvarliga (cytokinfrisättningssyndrom)
- sömnsvårigheter
- huvudvärk, skakningar (tremor)
- snabba hjärtslag (takykardi)
- lågt blodtryck
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, magont
- utslag
- ryggsmärta, smärta i armar och/eller ben
- feber (pyrexia), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller svalget, vilket kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter (ödem), frossbrytningar
- låga halter av antikroppar, så kallade immunglobuliner, som hjälper immunsystemet att bekämpa infektioner (minskade immunglobuliner)
- förhöjda levervärden (ALAT, ASAT, GT)
- reaktioner förknippade med infusionen, vilket kan inbegripa väsljud vid andning, blodvallningar, ansiktssvullnad, andningssvårigheter, lågt blodtryck, högt blodtryck.

**Vanliga biverkningar** (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner, vilket kan leda till organsvikt, chock eller dödsfall (sepsis)
- lunginflammation (pneumoni)
- svampinfektion
- förhöjda halter av vita blodkroppar (leukocytos), sänkta nivåer av vissa vita blodkroppar (lymfopeni)
- allergisk reaktion
- komplikationer efter cancerbehandling, vilka leder till förhöjda halter kalium, urinsyra och fosfat i blodet samt till sänkta kalciumhalter i blodet (tumörlyssyndrom)
- förvirring, desorientering
- störningar i hjärnans funktion (encefalopati), såsom kommunikationssvårigheter (afasi), stickningar i huden (parestesi), krampanfall, svårt att tänka klart och resonera, minnesproblem, svårighet att samordna kroppsrörelse (ataxi)
- sömnhet (somnolens), domningar, yrsel
- nervproblem som påverkar huvudet och halsen, såsom synstörningar, hängande ögonlock och/eller hängande muskulatur på en sida av ansiktet, hörselproblem eller sväljsvårigheter (kranialnervstörning)
- väsljud vid andning eller andningssvårigheter (dyspné), andnöd (andningssvikt)
- värmevallningar
- slemhosta
- förhöjt bilirubin i blodet
- skelettsmärta
- bröstsmärta eller annan smärta
- höga halter av vissa enzymer, däribland blodenzymmer
- viktuppgång.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- överdriven aktivering av vita blodkroppar förknippade med inflammation (hemofagocytisk histiocytos)
- svullna lymfkörtlar (lymfadenopati)

- feber, svullnad, frossbrytningar, sänkt eller förhöjt blodtryck och vätska i lungorna, vilka kan vara allvarliga och leda till dödsfall (cytokinstorm)
- ett tillstånd som gör att vätska från små blodkärl läcker ut i kroppen (kapillärläckagesyndrom)
- talsvårigheter

Biverkningar som uppträdde oftare hos ungdomar och barn är:

- sänkt antal röda blodkroppar (anemi), sänkt antal blodplättar (trombocytopeni), sänkt antal av vissa vita blodkroppar (leukopeni)
- feber (pyrexia)
- reaktioner förknippade med infusionen, vilket kan innebära ansiktssvullnad, lågt blodtryck, högt blodtryck (infusionsrelaterad reaktion)
- viktuppgång
- högt blodtryck (hypertoni)

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur BLINCYTO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

#### Oöppnade injektionsflaskor:

- Förvaras och transporteras kallt (2 °C - 8 °C).
- Får ej frysas.
- Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

#### Färdigberedd lösning (BLINCYTO-lösning):

- Färdigberedd lösning som förvaras kallt måste användas inom 24 timmar. Injektionsflaskorna kan alternativt förvaras vid rumstemperatur (upp till 27 °C) i upp till 4 timmar.

#### Utspädd lösning (färdigberedd infusionspåse):

Om din infusionspåse byts hemma:

- Infusionspåsar med BLINCYTO-lösning för infusion kommer i särskilda förpackningar som innehåller ”kylklampar”.
  - Öppna inte förpackningen.
  - Förvara förpackningen i rumstemperatur (upp till 27 °C).
  - Förpackningen får inte förvaras i kylan eller frysen.
- Sjuksköterskan öppnar förpackningen och infusionspåsen förvaras därefter i kylan fram till infusionen.
- När de har förvarats i kylskåp måste infusionspåsar användas inom 10 dagar från det att de bereddes.
- När lösningen har antagit rumstemperatur (upp till 27 °C) ska den infunderas inom 96 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är blinatumomab. En injektionsflaska med pulver innehåller 38,5 mikrogram blinatumomab. Rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ger en slutlig koncentration av blinatumomab på 12,5 mikrogram/ml.
- Övriga innehållsämnen i pulvret är citronsyramonohydrat (E330), trehalosdihydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433) och natriumhydroxid.
- Lösningen (stabiliseringsmedel) innehåller citronsyramonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80 (E433), natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BLINCYTO är ett pulver till koncentrat och lösning till infusionsvätska, lösning.

Varje förpackning BLINCYTO innehåller:

- 1 glasflaska som innehåller vitt till benvitt pulver.
- 1 glasflaska som innehåller en färglös till något gulaktig klar lösning.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**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 21 422 0606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

### Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

BLINCYTO infusionsvätska, lösning, administreras som en kontinuerlig intravenös infusion med konstant hastighet och med hjälp av en infusionspump under en period på upp till 96 timmar för varje infusionspåse.

#### Recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL

Rekommenderad dygnsdos efter kroppsvikt. Patienter som väger 45 kg eller mer får en fast dos, och för patienter som väger mindre än 45 kg beräknas dosen med hjälp av patientens kroppsyta (BSA). Se tabellen nedan för rekommenderad dygnsdos för recidiverande eller refraktär pre-B-cells ALL.

Kroppsvikt	Cykel 1			Efterföljande cykler	
	Dag 1–7	Dag 8–28	Dag 29–42	Dag 1–28	Dag 29–42
45 kg eller mer (fast dos)	9 µg/dygn som kontinuerlig infusion	28 µg/dygn som kontinuerlig infusion	14 dagars behandlingsfri period	28 µg/dygn som kontinuerlig infusion	14 dagars behandlingsfri period
Mindre än 45 kg (BSA-baserad dos)	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn som kontinuerlig infusion (får ej överskrida 9 µg/dygn)	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn som kontinuerlig infusion (får ej överskrida 28 µg/dygn)		15 µg/m <sup>2</sup> /dygn som kontinuerlig infusion (får ej överskrida 28 µg/dygn)	

Pediatrika patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL kan få 1 cykel av BLINCYTO-behandling efter induktionsterapi och 2 block av konsolideringskemoterapi. Se tabellen nedan för rekommenderad dygnsdos efter kroppsvikt till pediatrika patienter med första recidiv av högrisk pre-B-cells ALL efter induktionskemoterapi.

En konsolideringscykel	Kroppsvikt på 45 kg eller mer (fast dos)	Kroppsvikt på mindre än 45 kg (BSA-baserad dos)
Dag 1–28	28 µg/dygn	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn (får inte överskrida 28 µg/dygn)

#### MRD-positiv pre-B-cells ALL

Den rekommenderade dosen av BLINCYTO under varje behandlingscykel på 4 veckor är 28 µg/dag.

Startvolymen (270 ml) är större än volymen som administreras till patienten (240 ml) för att uppväga primingen av den intravenösa slangen och säkerställa att patienten får hela dosen BLINCYTO.

Infundera den beredda, slutliga BLINCYTO-infusionslösningen enligt anvisningarna på apoteketiketten på den beredda påsen vid en av följande infusionshastigheter:

- Infusionshastighet på 10 ml/tim under 24 timmar
- Infusionshastighet på 5 ml/tim under 48 timmar
- Infusionshastighet på 3,3 ml/tim under 72 timmar
- Infusionshastighet på 2,5 ml/tim under 96 timmar

Valet av infusionstid görs av den behandlande läkaren med hänsyn tagen till hur ofta det är lämpligt att infusionspåsen byts och patientens vikt. Dygnsdosen av administrerat BLINCYTO ändras inte.

## Aseptisk beredning

Aseptisk teknik måste säkerställas under beredning av infusionen. Beredning av BLINCYTO ska:

- göras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i enlighet med goda rutiner, i synnerhet med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredas i ett dragskåp med laminärt flöde eller i ett biologiskt säkerhetsskåp, med användning av standardiserade försiktighetsåtgärder för säker hantering av intravenösa medel.

Det är mycket viktigt att anvisningarna för beredning och administrering i detta avsnitt följs noga för att minimera medicineringsfel (såsom underdosering och överdosering).

## Övriga anvisningar

- BLINCYTO är kompatibelt med infusionspåsar/pumpkassetter av polyolefin, PVC non-di-etylhexylftalat (icke-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Efter infusionen ska ej använt läkemedel och avfall kasseras enligt gällande anvisningar.

## Beredning av infusionsvätska, lösning

Följande material behövs också, men de ingår **inte** i förpackningen:

- Sterila sprutor för engångsbruk.
- 21–23 gauge kanyler (rekommenderas).
- Vatten för injektionsvätskor.
- Infusionspåse med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
  - För att minimera antalet aseptiska överföringar ska en 250 ml förfylld infusionspåse användas. **BLINCYTO-dosberäkningar baseras på en normal överskottsvolym på 265 till 275 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.**
  - Använd enbart infusionspåsar/pumpkassetter av polyolefin, PVC non-di-etylhexylftalat (icke-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Intravenösa slangar av polyolefin, PVC icke-DEHP eller EVA med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2 µm inlinefilter.
  - Försäkra dig om att slangen är kompatibel med infusionspumpen.

**Rekonstituera BLINCYTO med vatten för injektionsvätskor.** Rekonstituera inte BLINCYTO-injektionsflaskorna med lösningen (stabiliseringsmedel).

**När slangen för intravenös infusion ska förfyllas får endast lösningen i påsen med den SLUTLIGA, beredda BLINCYTO-lösningen för infusion användas.** Använd inte natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att förfylla.

## *Rekonstituering av BLINCYTO*

1. Fastställ hur många BLINCYTO-injektionsflaskor som behövs för en dos och infusionstid.
2. Använd en spruta och rekonstituera varje injektionsflaska BLINCYTO pulver till koncentrat med 3 ml vatten för injektionsvätskor. Rikta vattnet längs väggarna på BLINCYTO-injektionsflaskan och inte direkt på det lyofiliserade pulvret.
  - **Rekonstituera inte BLINCYTO pulver till koncentrat med lösningen (stabiliseringsmedel).**
  - Tillsats av vatten för injektionsvätskor till pulvret till koncentrat ger en total volym på 3,08 ml med en slutlig BLINCYTO-koncentration på 12,5 µg/ml.
3. Snurra innehållet varsamt för att undvika skumbildning.
  - **Får ej skakas.**

4. Kontrollera den rekonstituerade lösningen visuellt för partiklar och missfärgning under rekonstitueringen och före infusionen. Den färdiga lösningen ska vara klar till något opalskimrande, färglös till något gulaktig.
  - **Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.**

#### Beredning av BLINCYTO-infusionspåse

Kontrollera den förskrivna dosen och infusionstiden för varje BLINCYTO-infusionspåse. För att minimera antalet fel **ska de angivna volymerna som beskrivs i tabell 1 och 2 användas vid beredning av BLINCYTO-infusionspåsen.**

- Tabell 1 för patienter som väger 45 kg eller mer
  - Tabell 2 för patienter som väger mindre än 45 kg
1. Använd en infusionspåse förfylld med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, som normalt innehåller en total volym på 265 till 275 ml.
  2. För att grundbehandla infusionspåsen ska 5,5 ml av lösningen (stabiliseringsmedel) aseptiskt överföras till påsen med hjälp av en spruta. Blanda påsens innehåll varsamt för att undvika skumbildning. Kassera den återstående lösningen (stabiliseringsmedel).
  3. Använd en spruta och överför aseptiskt den erforderliga volymen av rekonstituerad BLINCYTO lösning till infusionspåsen som innehåller lösning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätska och lösningen (stabiliseringsmedel). Blanda påsens innehåll varsamt för att undvika skumbildning.
    - Se tabell 1 för patienter som väger 45 kg eller mer angående den specifika volymen av rekonstituerad BLINCYTO.
    - Se tabell 2 för patienter som väger mindre än 45 kg (dos baserad på BSA) angående den specifika volymen av rekonstituerad BLINCYTO.
    - Kassera injektionsflaskan med eventuellt oanvänd rekonstituerad BLINCYTO-lösning.
  4. Säkerställ aseptiska förhållanden och fäst den intravenösa slangen med det sterila 0,2 µm inlinefiltret till infusionspåsen. Försäkra dig om att slangen för intravenös infusion är kompatibel med infusionspumpen.
  5. Avlägsna luft från infusionspåsen. Detta är särskilt viktigt vid användning med en ambulatorisk infusionspump.
  6. **Förfyll den intravenösa infusionsslangen med enbart lösningen i påsen med den SLUTLIGA beredda BLINCYTO-lösningen för infusion.**
  7. Förvara i kylskåp vid 2 °C - 8 °C om den inte används omedelbart.

**Tabell 1. För patienter som väger 45 kg eller mer: volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, stabiliseringsmedel (lösning) och rekonstituerad BLINCYTO som ska tillsättas infusionspåsen**

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>			250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>			5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	Rekonstituerad BLINCYTO	
			Volym	Injektionsflaskor
24 timmar	9 µg/dygn	10 ml/timme	0,83 ml	1
	28 µg/dygn	10 ml/timme	2,6 ml	1
48 timmar	9 µg/dygn	5 ml/timme	1,7 ml	1
	28 µg/dygn	5 ml/timme	5,2 ml	2



<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>			250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>			5,5 ml	
<b>Infusionstid</b>	<b>Dos</b>	<b>Infusionshastighet</b>	<b>Rekonstituerad BLINCYTO</b>	
			<b>Volym</b>	<b>Injektionsflaskor</b>
<b>72 timmar</b>	9 µg/dygn	3,3 ml/timme	2,5 ml	1
	28 µg/dygn	3,3 ml/timme	8 ml	3
<b>96 timmar</b>	9 µg/dygn	2,5 ml/timme	3,3 ml	2
	28 µg/dygn	2,5 ml/timme	10,7 ml	4

**Tabell 2. För patienter som väger mindre än 45 kg: volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning, stabiliseringsmedel (lösning) och rekonstituerad BLINCYTO som ska tillsättas infusionspåsen**

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>			250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)		
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>			5,5 ml		
<b>Infusionstid</b>	<b>Dos</b>	<b>Infusionshastighet</b>	<b>BSA (m<sup>2</sup>)*</b>	<b>Rekonstituerad BLINCYTO</b>	
				<b>Volym</b>	<b>Injektionsflaskor</b>
<b>24 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	10 ml/timme	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
0,4 – 0,49	0,2 ml	1			

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>24 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	10 ml/timme	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
<b>48 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	5 ml/timme	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>48 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	5 ml/timme	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1
<b>72 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	3,3 ml/timme	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>72 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	3,3 ml/timme	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
			0,4 – 0,49	1,8 ml	1
<b>96 timmar</b>	5 µg/m <sup>2</sup> /dygn	2,5 ml/timme	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1

<b>Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (startvolym)</b>				250 ml (normal överskottsvolym är 265 till 275 ml)	
<b>Lösning (stabiliseringsmedel) (fast volym för 24-, 48-, 72- och 96-timmars infusioner)</b>				5,5 ml	
Infusionstid	Dos	Infusionshastighet	BSA (m <sup>2</sup> )*	Rekonstituerad BLINCYTO	
				Volym	Injektionsflaskor
<b>96 timmar</b>	15 µg/m <sup>2</sup> /dygn	2,5 ml/timme	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 = patientens kroppsyta

\*Säkerheten vid administrering av BLINCYTO för BSA på mindre än 0,4 m<sup>2</sup> har inte fastställts.

Administreringsanvisningar finns i avsnitt 4.2 i produktresumén.

#### Administreringssätt

**Viktigt! När du byter infusionspåse, undvik att spola igenom BLINCYTO infusionsslangen. Genomspolning när påse byts eller när infusionen har slutförts kan leda till överdosering och relaterade komplikationer. Vid administrering via en venkateter med flera lumen ska BLINCYTO-lösningen infunderas i ett lumen som är reserverat enbart för detta.**

BLINCYTO infusionsvätska, lösning, administreras som en kontinuerlig intravenös infusion med konstant hastighet och med hjälp av en infusionspump under en period på upp till 96 timmar för varje infusionspåse.

BLINCYTO infusionslösning måste administreras med hjälp av en intravenös slang med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2 µm inlinefilter.

Infusionspåsen måste av sterilitetsskäl bytas minst var 96:e timme av hälso- och sjukvårdspersonal.

#### Förvaringsanvisningar och hållbarhet

*Oöppnade injektionsflaskor:*

5 år (2 °C - 8 °C)

*Rekonstituerad lösning:*

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning har demonstrerats i 24 timmar vid 2 °C - 8 °C eller i 4 timmar vid eller under 27 °C.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska den rekonstituerade lösningen spädas omedelbart såvida inte rekonstitueringsmetoden förhindrar mikrobiologisk kontaminering. Om den inte spädas omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena användarens ansvar.

*Spädd lösning (färdigberedd infusionspåse)*

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning har demonstrerats i 10 dagar vid 2 °C - 8 °C eller i 96 timmar vid eller under 27 °C.

Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C om inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.