

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 38,5 Mikrogramm Blinatumomab.

Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke führt zu einer finalen Blinatumomab-Konzentration von 12,5 Mikrogramm/ml.

Blinatumomab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

BLINCYTO Pulver (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats): Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Lösung (Stabilisator): Farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung mit einem pH-Wert von 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.

Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des Zentralnervensystems (ZNS, siehe Abschnitt 4.4) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens 2 Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden.

Zyklus 1		zweiwöchiges behandlungs- freies Intervall (Tage 29–42)	Zyklus 2 und folgende Zyklen (Tage 1–28)
Initialdosis Tage 1–7	Folgedosen Tage 8–28		
9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion		28 µg/Tag als Dauerinfusion

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z.B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird), wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.

Dosierung

Patienten können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 4 Wochen. Die Behandlungszyklen werden durch ein zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg):

Siehe oben stehende Tabelle

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

Dexamethason 20 mg intravenös sollte 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z.B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.

Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.

Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumormasse

Patienten mit $\geq 50\%$ leukämischer Blasten oder $> 15.000/\text{Mikroliter}$ leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).

Dosisanpassungen

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einem unerwünschten Ereignis nicht länger als 7 Tage andauert, ist dieser Zyklus bis zum Erreichen von insgesamt 28 Infusionstagen, einschließlich der Tage vor und nach der Unterbrechung dieses Zyklus, fortzusetzen. Wenn eine Unterbrechung

aufgrund eines unerwünschten Ereignisses länger als 7 Tage andauert, ist mit einem neuen Zyklus zu beginnen. Falls die Toxizität länger als 14 Tage bis zum Abklingen andauert, ist die BLINCYTO-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der Tabelle anderweitig beschrieben.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass keine Auswirkung der Leberfunktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO bei Kindern und Jugendlichen wurden bisher noch nicht nachgewiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zu einer Dosierung gegeben werden.

Art der Anwendung

Wichtiger Hinweis: Infusionsschläuche nicht bei gelegter Infusion durchspülen, da dies eine versehentliche Bolus-Anwendung von BLINCYTO für den Patienten verursacht. BLINCYTO sollte über einen dafür bestimmten Infusionsschlauch infundiert werden.

Hinweise zu Handhabung und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die BLINCYTO-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Die BLINCYTO-Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionsschlauches erfolgen, der einen sterilen, nicht-pyrogenen

**BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver
für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung**



Toxizität	Grad*	Maßnahme
Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom	Grad 3	BLINCYTO bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
	Grad 3	BLINCYTO für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Zur Wiederaufnahme mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Danach Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Falls die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder falls die Toxizität länger als 7 Tage bis zur Erholung benötigt, BLINCYTO dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Erhöhte Leberenzyme	Grad 3	Falls klinisch relevant, BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.

* Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.
Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.

In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält.

Eine therapeutische Dosis von 9 µg/Tag oder 28 µg/Tag sollte dem Patienten durch Infusion von insgesamt 240 ml BLINCYTO Infusionslösung mit einer von 4 konstanten Infusionsraten und den damit zusammenhängenden Infusionsdauern appliziert werden:

- Infusionsrate von 10 ml/h über eine Dauer von 24 Stunden
- Infusionsrate von 5 ml/h über eine Dauer von 48 Stunden
- Infusionsrate von 3,3 ml/h über eine Dauer von 72 Stunden
- Infusionsrate von 2,5 ml/h über eine Dauer von 96 Stunden

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des anzuwendenden BLINCYTO ändert sich nicht.

Wechsel von Infusionsbeuteln

Der Infusionsbeutel muss von medizinischem Fachpersonal aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet. Neurologische Ereignisse vom Grad 3 (CTCAE Version 4.0) oder höher (schwer oder lebensbedrohlich) nach Beginn der Blinatumomab-Behandlung schlossen Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung und Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen ein. Die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung mit Blinatumomab bis zum Auftreten eines neurologischen Ereignisses betrug 9 Tage. Die Mehrheit der Ereignisse verschwand nach Unterbrechung der Behandlung.

Bei älteren Patienten trat eine höhere Rate von neurologischen Toxizitäten auf, einschließlich kognitiver Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit.

Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte an neurologischen Zeichen und Symptomen (wie Schwindel, Hypoästhesie, Hyporeflexie, Tremor, Dysästhesie, Parästhesie, Gedächtnisstörungen) zeigten eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen (wie Tremor, Schwindel, Verwirrtheit, Enzephalopathie und Ataxie). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines neurologischen Ereignisses betrug bei diesen Patienten 12 Tage.

Es gibt begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologi-

schen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS; z.B. Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Morbus Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom, Psychose), da diese aus den klinischen Studien ausgeschlossen waren. Möglicherweise besteht für diese Population ein höheres Risiko für neurologische Ereignisse. Der mögliche Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen das Risiko von neurologischen Ereignissen abgewogen werden und die Anwendung von BLINCYTO sollte bei diesen Patienten mit erhöhter Vorsicht durchgeführt werden.

Es gibt begrenzte Erfahrungen mit Blinatumomab bei Patienten mit nachgewiesener, aktiver ALL im ZNS oder im Liquor (cerebrospinal fluid, CSF). Allerdings wurden Patienten nach Beseitigung von Blasten im Liquor mit einer gegen das ZNS gerichteten Therapie (wie z.B. einer intrathekalen Chemotherapie) in klinischen Studien mit Blinatumomab behandelt. Aus diesem Grund kann mit einer BLINCYTO-Behandlung begonnen werden, sobald der Liquor blastenfrei ist.

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z.B. Schreibttest). Das Management dieser Anzeichen und Symptome bis zu ihrem Verschwinden kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Im Falle eines Krampfanfalls wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z.B. Levetiracetam, empfohlen.

Infektionen

Bei Patienten, die Blinatumomab erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis, Pneumonie, Bakteriämie, opportunistische Infektionen und Infektionen an der Katheter-Eintrittsstelle beobachtet, von denen einige lebensbedrohlich oder tödlich waren. Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 2 zu Beginn der Therapie zeigten eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG Performance-Status von < 2. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten mit einer aktiven unkontrollierten Infektion vor.

Patienten, die BLINCYTO erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden. Das Management von Infektionen kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Zytokinfreisetzungssyndrom und Infusionsreaktionen

Bei Patienten, die BLINCYTO erhielten, wurde über ein Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) berichtet, welches lebensbedrohlich oder

tödlich (Grad ≥ 4) sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die Anzeichen und Symptome von CRS sein könnten, schlossen Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie, erhöhtes Gesamtbilirubin und Übelkeit ein. Diese Ereignisse führten selten zum Absetzen von BLINCYTO. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines CRS betrug 2 Tage. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden.

Disseminierte intravaskuläre Koagulation (disseminated intravascular coagulation, DIC) und Kapillarleck-Syndrom (capillary leak syndrome, CLS, z.B. Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration) waren häufig mit CRS assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Kapillarleck-Syndrom müssen unverzüglich behandelt werden.

Über Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagenaktivierungs-Syndrom (haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS) wurde selten bei CRS berichtet.

Infusionsreaktionen können klinisch nicht von der Manifestation eines CRS zu unterscheiden sein (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusionsreaktionen traten generell schnell innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Allerdings berichteten einige Patienten über ein verzögertes Einsetzen von Infusionsreaktionen oder in späteren Zyklen einsetzendes Auftreten. Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Anwendung von Antipyretika (z.B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder den Abbruch von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom (TLS), das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann (Grad ≥ 4), wurde bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten.

Es sollten geeignete prophylaktische Maßnahmen, einschließlich einer aggressiven Hydratation und einer Therapie zur Reduktion der Harnsäure (wie Allopurinol oder Rasburicase) zur Vermeidung und Behandlung von TLS während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Leukozytose oder einer hohen Tumorlast, ergriffen werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden. In klinischen Studien zeigten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Inzidenz an TLS im Vergleich zu Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung oder normaler Nierenfunktion. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre

Unterbrechung oder den Abbruch von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und febrile Neutropenie

Neutropenie und febrile Neutropenie, einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten. Laborparameter (einschließlich aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erhöhte Leberenzyme

Die Behandlung mit BLINCYTO war mit vorübergehenden Erhöhungen der Leberenzyme verbunden. Die Mehrheit der Ereignisse wurde innerhalb der ersten Woche nach Behandlungsbeginn beobachtet und erforderte weder die Unterbrechung noch das Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.8).

Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Veränderungen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT), im Sinne einer Leukenzephalopathie wurden bei Patienten beobachtet, die mit BLINCYTO behandelt wurden, insbesondere bei Patienten, die vorher einer kranialen Bestrahlung und einer anti-leukämischen Chemotherapie (einschließlich systemischem Hochdosis-Methotrexat oder intrathekalem Cytarabin) unterzogen wurden. Die klinische Signifikanz dieser Änderungen in der Bildgebung ist unbekannt.

Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse ist die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen, siehe Abschnitt 4.8.

Impfungen

Die Sicherheit von Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der BLINCYTO-Therapie wurde nicht untersucht. Die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird für mindestens zwei Wochen vor dem Beginn der BLINCYTO-Behandlung, während der Behandlung und bis zur Erholung der B-Lymphozyten auf normale Werte nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

Aufgrund der Möglichkeit eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen

nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft, sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.6).

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit BLINCYTO eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Medikationsfehler

Medikationsfehler wurden während der BLINCYTO-Behandlung beobachtet. Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung (einschließlich Rekonstitution und Verdünnung) und Anwendung strikt eingehalten werden, um Medikationsfehler (einschließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel liefert weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium innerhalb einer 24-Stunden-Infusion, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ergebnisse aus *in vitro*-Untersuchungen mit humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass Blinatumomab die CYP450-Enzym-Aktivitäten nicht beeinträchtigt hat.

Der Beginn der BLINCYTO-Behandlung führt in den ersten Tagen der Behandlung zur vorübergehenden Ausschüttung von Zytokinen, die die CYP450-Enzyme unterdrücken könnten. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die CYP450- und Transporter-Substrate mit einer eingeschränkten therapeutischen Breite sind, sollten in dieser Zeit bezüglich unerwünschter Wirkungen (z.B. Warfarin) oder Wirkstoffkonzentrationen (z.B. Cyclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte nach Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Blinatumomab durchgeführt. In einer embryo-fötalen toxikologischen Entwicklungsstudie bei Mäusen passierte das murine Surrogatmolekül die Plazenta und induzierte keine embryonale Toxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Der erwartete Abbau von B- und T-Zellen wurde bei trächtigen Mäusen beobachtet aber die hämatologischen Wirkungen wurden bei Föten nicht untersucht.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Blinatumomab bei Schwangeren vor.

BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung



Blinatumomab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels ein Abbau von B-Lymphozyten beim Neugeborenen erwartet werden. Somit sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Blinatumomab oder Metabolite in die Muttermilch übergehen. Basierend auf seinen pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Daher ist das Stillen während und für mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab als Vorsichtsmaßnahme kontraindiziert.

Fertilität

Es wurden keine Studien bezüglich der Auswirkungen von Blinatumomab auf die Fertilität durchgeführt. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane der Maus in 13-wöchigen Toxizitätsstudien mit den murinen Surrogatmolekülen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Blinatumomab hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Verwirrung und Desorientierung, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, ein Risiko für Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund des Potentials für neurologische Ereignisse, sollten Patienten, die Blinatumomab erhalten, während der Anwendung von Blinatumomab davon absehen zu fahren und sich an gefährlichen Beschäftigungen oder Aktivitäten, wie beispielsweise dem Fahren oder dem Bedienen von schweren oder potentiell gefährlichen Maschinen, zu beteiligen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass neurologische Ereignisse bei ihnen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unerwünschten Wirkungen, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, wurden in der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) identifiziert.

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen, die während der Blinatumomab-Behandlung auftreten können, schlie-

ßen ein: Infektionen (31,7 %), neurologische Ereignisse (16,4 %), Neutropenie/febrile Neutropenie (15,3 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (0,5 %) und Tumorlyse-Syndrom (0,5 %).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren: infusionsbedingte Reaktionen (67,2 %), Infektionen (63,0 %), Fieber (59,8 %), Kopfschmerzen (34,4 %), febrile Neutropenie (28 %), periphere Ödeme (25,9 %), Übelkeit (24,3 %), Hypokaliämie (23,8 %), Verstopfung (20,6 %), Anämie (20,1 %), Husten (18,5 %), Diarrhö (18,0 %), Tremor (17,5 %), Neutropenie (17,5 %), Bauchschmerzen (16,9 %), Schlaflosigkeit (15,3 %), Fatigue (15,3 %) und Schüttelfrost (15,3 %).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind entsprechend der rohen Inzidenzrate, die für jede unerwünschte Wirkung in der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) berichtet wurde, dargestellt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Neurologische Ereignisse

In der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) erfuhren 51,9 % der Patienten eine oder mehrere neurologische unerwünschte Wirkungen (einschließlich psychiatrischer Erkrankungen), die primär das Zentralnervensystem betrafen. Neurologische unerwünschte Wirkungen, die schwerwiegend bzw. vom Grad ≥ 3 waren, wurden bei 16,4 % bzw. 12,7 % der Patienten beobachtet, wobei die häufigsten Enzephalopathie, Tremor und Verwirrtheit waren. Über Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang wurde berichtet, jedoch war die Mehrheit der neurologischen Ereignisse (74,5 %) klinisch reversibel und nach der Unterbrechung von BLINCYTO abgeklungen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von neurologischen Ereignissen lag bei 9 Tagen. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von neurologischen Ereignissen.

Infektionen

Lebensbedrohliche oder tödliche (Grad ≥ 4) virale, bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit BLINCYTO behandelt wurden. Zusätzlich wurden Reaktivierungen von viralen Infektionen (z. B. Polyoma (BK)) beobachtet. Bei Patienten mit einem ECOG Performance-Status von 2 zu Therapiebeginn trat im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG Performance-Status von < 2 eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen auf. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von Infektionen.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

In der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) wurde bei 0,5 % der Patienten über schwerwiegende CRS-Reaktionen mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 2 Tagen

berichtet. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von CRS.

Erhöhte Leberenzyme

In der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) wurde bei 27,5 % der Patienten über erhöhte Leberenzyme berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bzw. unerwünschte Wirkungen vom Grad ≥ 3 (wie erhöhte ALT, erhöhte AST und erhöhtes Bilirubin im Blut) wurden bei 2,1 % bzw. 15,3 % der Patienten beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses lag bei 3 Tagen nach Beginn der BLINCYTO-Therapie. Die Dauer von hepatischen unerwünschten Wirkungen war im Allgemeinen kurz und mit schneller Rückbildung, häufig unter fortlaufender, ununterbrochener BLINCYTO-Therapie. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von erhöhten Leberenzymen.

Leukenzephalopathie einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Es wurde über Leukenzephalopathie berichtet. Bei Patienten mit MRT/CT-Befunden des Gehirns, die einer Leukenzephalopathie entsprachen, traten gleichzeitig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Verwirrtheit, Tremor, kognitive Störungen, Enzephalopathie und Krämpfe, auf. Obgleich die Möglichkeit der Entstehung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) besteht, wurde kein Fall einer PML in der Zulassungsstudie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor. BLINCYTO wurde bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL in einer Dosisesskalations-/Dosisfindungsstudie der Phase I/II untersucht. Bei einer Dosierung, die höher war als die empfohlene Dosierung bei erwachsenen Patienten, trat ein Fall einer tödlichen Herzinsuffizienz bei einem lebensbedrohlichen Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Tumorlyse-Syndrom auf, siehe Abschnitt 4.4.

Andere besondere Populationen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor. Im Allgemeinen war die Sicherheit der Behandlung mit BLINCYTO zwischen älteren Patienten (Alter ≥ 65 Jahre) und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, vergleichbar. Jedoch können ältere Patienten anfälliger für schwerwiegende neurologische Ereignisse wie kognitive Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit sein.

Die Sicherheit von BLINCYTO wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Immunogenität

Weniger als 1,4 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden in der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) positiv auf bindende und neutralisierende Antikörper gegen Blinatumomab getestet. Alle Patienten, die positiv auf bindende Antikörper getestet wurden, wurden ebenfalls positiv auf neutralisierende Antikörper gegen Blinatumomab getestet. Die Entwicklung

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	bakterielle Infektionen ^{a,b} , Pilzinfektionen ^{a,b} , virale Infektionen ^{a,b} , andere pathogene Infektionen ^b	Sepsis, Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Leukozytose, Lymphopenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokinfreisetzungssyndrom ^a	Zytokinsturm, Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit	Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Tumorlyse-Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit ^a , Desorientierung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Tremor ^a , Schwindel	Enzephalopathie ^a , Aphasie, Parästhesie, Krämpfe, kognitive Störungen, Gedächtnisstörungen	
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		Kapillarleck-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Arthralgie, Knochenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, periphere Ödeme, Schüttelfrost, Fatigue, Brustschmerzen	Ödem	
Untersuchungen	erhöhte Alanin-Aminotransferase ^a , erhöhte Aspartat-Aminotransferase ^a	erniedrigte Immunglobuline, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Leberenzyme (Gammaglutamyl-Transferase)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	infusionsbedingte Reaktionen (und damit verbundene Symptome, einschließlich Keuchen, Hautrötung, Schwellung des Gesichts, Dyspnoe, Hypotonie und Hypertonie)		

^a Zusätzliche Informationen stehen unter „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“ zur Verfügung

^b MedDRA Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (MedDRA Version 16.1)

von Antikörpern gegen Blinatumomab kann die Pharmakokinetik von Blinatumomab beeinflussen.

Kontaktieren Sie den Zulassungsinhaber zur Erörterung einer Antikörperbestimmung, wenn die Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab mit einer klinisch signifikanten Wirkung vermutet wird (Kontaktinformationen siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Überdosierungen, einschließlich eines Patienten, der das 133-fache der empfohlenen therapeutischen Dosis von BLINCYTO innerhalb eines kurzen Zeitraumes erhalten hat, beobachtet. Überdosierungen führten zu unerwünschten Wirkungen, die konsistent mit den Wirkungen waren, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis beobachtet wurden. Diese schlossen Fieber, Tremor und Kopfschmerzen ein. Im Falle einer Überdosierung sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden und die Patienten überwacht werden. Die Re-Initiierung von BLINCYTO mit der richtigen therapeutischen Dosis sollte erwogen werden, wenn alle Toxizitäten abgeklungen sind und nicht früher als 12 Stunden nach der Unterbrechung der Infusion (siehe Abschnitt 4.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XC19.

Wirkmechanismus

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19 bindet, welches auf der Oberfläche von Zellen exprimiert wird, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Es aktiviert endogene T-Zellen durch Verbindung von CD3 im T-Zellrezeptor (TCR)-Komplex mit CD19 auf gutartigen und malignen B-Zellen. Die Antitumor-Aktivität der Blinatumomab-Immuntherapie ist nicht von T-Zellen mit einem spezifischen TCR oder von Peptidantigenen abhängig, die von Tumorzellen präsentiert werden. Sie ist aber polyklonaler Natur und unabhängig von Molekülen der humanen Leukozytenantigene (HLA) auf den Zielzellen. Blinatumomab vermittelt die Entstehung einer

**BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver
für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung**



zytolytischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, so dass es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die sowohl proliferierende als auch ruhende Zielzellen zerstören. Blinatumomab wird mit der vorübergehenden Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, der Produktion von zytolytischen Proteinen, der Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und der Proliferation von T-Zellen in Verbindung gebracht und resultiert in der Elimination von CD19+-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurden übereinstimmende immunpharmakodynamische Reaktionen bei untersuchten Patienten beobachtet. Während der intravenösen Dauerinfusion über 4 Wochen war das pharmakodynamische Ansprechen charakterisiert durch eine Aktivierung und eine initiale Umverteilung der T-Zellen, einen schnellen Abbau der peripheren B-Zellen und eine vorübergehende Zytokinerhöhung.

Die Umverteilung der peripheren T-Zellen (d.h. Adhäsion der T-Zellen an das Endothel der Blutgefäße und/oder Übertritt in das Gewebe) trat nach Beginn der Blinatumomab-Infusion oder nach Dosisescalation auf. Die T-Zellzahl nahm bei der Mehrheit der Patienten zunächst innerhalb von 1 bis 2 Tagen ab und kehrte dann innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf die Ausgangswerte zurück. Ein Anstieg der T-Zellzahl über den Ausgangswert (T-Zell-Expansion) wurde bei wenigen Patienten beobachtet.

Die periphere B-Zellzahl nahm bei der Mehrheit der Patienten während der Behandlung mit Dosierungen von $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ oder $\geq 9 \mu\text{g}/\text{Tag}$ schnell auf einen nicht nachweisbaren Wert ab. Es wurde keine Erholung der peripheren B-Zellzahl innerhalb des zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitraums zwischen den Behandlungszyklen beobachtet. Eine unvollständige Abnahme von B-Zellen trat bei Dosierungen von $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ und $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ und bei einigen Patienten auf, die bei höheren Dosierungen kein Ansprechen zeigten.

Zytokine, einschließlich IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α und IFN- γ wurden gemessen, wobei IL-6, IL-10 und IFN- γ am stärksten erhöht waren. Eine vorübergehende Erhöhung von Zytokinen wurde in den ersten beiden Tagen nach Beginn der Blinatumomab-Infusion beobachtet. Die erhöhten Zytokinwerte kehrten innerhalb von 24 bis 48 Stunden während der Infusion auf die Ausgangswerte zurück. In nachfolgenden Behandlungszyklen trat eine Zytokin-erhöhung bei weniger Patienten und mit verminderter Intensität auf im Vergleich zu den anfänglichen 48 Stunden des ersten Behandlungszyklus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt 225 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL wurden innerhalb von klinischen Studien gegenüber BLINCYTO exponiert.

BLINCYTO wurde in einer offenen, multi-zentrischen, einarmigen Studie der Phase II mit 189 Patienten untersucht. Einschließbare Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit

Tabelle 1: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten ≥ 18 Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

	n (%) n = 189	95 % KI
Komplette Remission (CR) ¹ /Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh*) ²	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark ³	17 (9 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Partielle Remission ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Rezidiv-freies Überleben (relapse-free survival, RFS) für CR/CRh*	5,9 Monate	[4,8 bis 8,3 Monate]
Gesamtüberleben	6,1 Monate	[4,2 bis 7,5 Monate]

¹ CR wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 100.000/\text{Mikroliter}$ und absolute Neutrophilenzahl [absolute neutrophil counts, ANC] $> 1.000/\text{Mikroliter}$).

² CRh* wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 50.000/\text{Mikroliter}$ und ANC $> 500/\text{Mikroliter}$).

³ Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark wurde definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, unzureichende Erholung der peripheren Blutwerte: Thrombozyten $\leq 50.000/\text{Mikroliter}$ und/oder ANC $\leq 500/\text{Mikroliter}$.

⁴ Partielle Remission wurde definiert als 6 % bis 25 % Blasten im Knochenmark mit einer mindestens 50%igen Reduktion gegenüber dem Anfangswert.

Philadelphia-Chromosom negativer rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL (rezidiert mit einer ersten Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten in der Salvage-Therapie, oder rezidiert oder refraktär nach der ersten Salvage-Therapie oder rezidiert innerhalb von 12 Monaten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) und wiesen ≥ 10 % Blasten im Knochenmark auf).

Die Patienten wurden mit einer vorgeschriebenen Liquor-Prophylaxe vorbehandelt, bei der es sich um ein intrathekales Regime innerhalb einer Woche vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung entsprechend der institutionellen oder nationalen Richtlinien handelte. BLINCYTO wurde als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Im ersten Zyklus war die Anfangsdosis $9 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für Woche 1, dann $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für die verbleibenden 3 Wochen. Die Zieldosis von $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ wurde in Zyklus 2 und in allen folgenden Zyklen jeweils ab Tag 1 angewendet. Dosisanpassungen waren im Falle von unerwünschten Ereignissen möglich. Die behandelte Population schloss 189 Patienten ein, die mindestens eine Infusion mit BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl an Zyklen pro Patient lag bei 1,6. Patienten, die auf BLINCYTO ansprachen aber später rezidierten, hatten die Möglichkeit, erneut mit BLINCYTO behandelt zu werden. Das mediane Alter der behandelten Patienten lag bei 39 Jahren (Bereich: 18 bis 79 Jahre, einschließlich 25 Patienten, die ≥ 65 Jahre alt waren), 64 von 189 (33,9 %) hatten sich einer HSZT unterzogen bevor sie BLINCYTO erhielten und 32 von 189 (16,9 %) hatten vorher mehr als 2 Salvage-Therapien erhalten.

Der primäre Endpunkt war die Rate kompletter Remission/kompletter Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CR/CRh*) innerhalb von 2 Zyklen einer BLINCYTO-Behandlung. Einundachtzig (81) der 189 Patienten (42,9 %) erreichten CR/CRh* innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen, wobei die Mehrzahl der Ansprechen (64 von 81) innerhalb eines Behandlungszyklus auftrat. Bei der älteren Population (≥ 65 Jahre alt) erreichten 11 von 25 Patienten (44,0 %) eine CR/CRh* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich der Sicherheit bei Älteren). Vier (4) Patienten erreichten eine CR während der Konsolidierungszyklen, was zu einer kumulativen CR-Rate von 35,4 % (67/189; 95 % KI: 28,6 % – 42,7 %) führte. Zweunddreißig (32) der 189 Patienten (17 %) erhielten in der durch BLINCYTO induzierten CR/CRh* eine allogene HSZT (siehe Tabelle 1).

In einer präspezifizierten, explorativen Analyse erreichten 60 von 73 bezüglich minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) auswertbare Patienten mit CR/CRh* (82,2 %) auch ein MRD-Ansprechen (definiert als MRD mit PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Patienten mit vorheriger allogener HSZT hatten ähnliche Ansprechraten im Vergleich zu jenen ohne vorherige HSZT. Ältere Patienten hatten ähnliche Ansprechraten im Vergleich zu jüngeren Patienten und es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Remissionsraten basierend auf der Anzahl vorangegangener Salvage-Behandlungen beobachtet.

Bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung ohne Beteiligung des ZNS oder des Hodens (definiert mit mindestens einer Läsion $\geq 1,5 \text{ cm}$) zum Zeitpunkt des Scree-

nings (N = 8/189) war die klinische Ansprechrate (25 % [95 % KI: 3,2–65,1]) niedriger als bei Patienten, die keine Anzeichen für eine extramedulläre Erkrankung hatten (N = 181, 43,6 % [95 % KI: 36,3–51,2]; siehe Abbildung 1).

Patienten mit der höchsten Tumorlast, gemessen am Anteil von Blasten im Knochenmark zu Beginn der Therapie ($\geq 90\%$), hatten immer noch ein klinisch relevantes Ansprechen mit einer CR/CRh*-Rate von 21,6 % (KI: 12,9–32,7; siehe Abbildung 1). Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ($< 50\%$) sprachen am besten auf die Behandlung mit Blinatumomab mit einer CR/CRh*-Rate von 72,9 % (KI: 59,7–83,6) an.

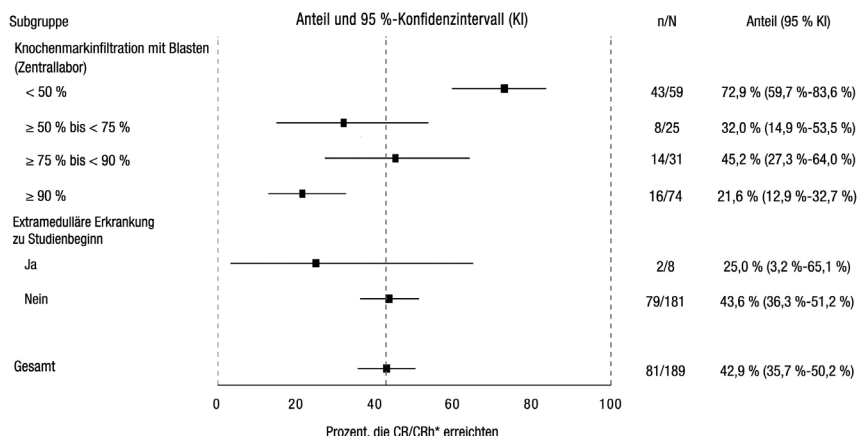
In einer offenen, multizentrischen, Dosis-skalationsstudie der Phase II mit 36 Patienten (≥ 18 Jahre alt mit B-Vorläufer ALL, rezidiert mindestens nach Induktion und Konsolidierung oder mit refraktärer Erkrankung mit $> 5\%$ Blasten im Knochenmark, ECOG Performance-Status ≤ 2 , einer Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen, die keine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung, keine allogene HSZT innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung oder keine vorherige Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten) wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Blinatumomab untersucht. Fünfzehn (15) von 36 Patienten (41,7 %) hatten sich einer allogenen HSZT unterzogen, bevor sie BLINCYTO erhielten. Die Rate an CR/CRh* lag bei 69,4 % (25 von 36 Patienten: 15 [41,7 %; 95 % KI: 25,5 %–59,2 %] CR; 10 [27,8 %; 95 % KI: 14,2 %–45,2 %] CRh*). Bei der älteren Population (≥ 65 Jahre alt) erreichten 4 von 5 Patienten (80,0 %) eine CR/CRh* innerhalb von 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich der Sicherheit bei Älteren). Zweiundzwanzig (22) von 25 Patienten (88 %) mit hämatologisch kompletter Remission sprachen auch mit einer minimalen Resterkrankung (definiert als MRD mit PCR $< 1 \times 10^{-4}$) an. Die mediane Remissionsdauer lag bei 8,9 Monaten und das mediane Rezidivfreie Überleben (relapse-free survival, RFS) lag bei 7,6 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 9,8 Monaten.

Es liegen begrenzte Daten bei Patienten mit spätem Erstrezidiv einer B-Vorläufer ALL vor, das definiert ist als ein Rezidiv, das mehr als 12 Monate nach der ersten Remission oder mehr als 12 Monate nach HSZT in der ersten Remission auftritt. In klinischen Studien erreichten 88,9 % (8/9) der Patienten mit spätem Erstrezidiv, wie in den einzelnen Studien definiert, eine CR/CRh* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen, wobei 62,5 % (6/9) ein MRD-Ansprechen erreichten und 37,5 % (3/9) sich einer allogenen HSZT nach Blinatumomab-Behandlung unterzogen. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 17,7 Monate (KI: 3,1 – nicht bestimmbar).

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor, siehe Abschnitt 4.8.

Abbildung 1: Forest-Plot der CR/CRh*-Rate während der ersten beiden Zyklen in Studie MT103–211 (Datensatz der Primäranalyse)



Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BLINCYTO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 18 Jahre bei akuter lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Blinatumomab erscheint bei erwachsenen Patienten über einen Dosierungsbereich von 5 bis 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (entspricht ca. 9–162 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) linear. Die „Steady-State“-Serumkonzentration (C_{ss}) wurde nach intravenöser Dauerinfusion innerhalb eines Tages erreicht und blieb im Laufe der Zeit stabil. Die Zunahme der mittleren C_{ss} -Werte war ungefähr proportional zur Dosis im untersuchten Bereich. Bei einer klinischen Dosierung von 9 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ bzw. 28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ zur Behandlung von rezidiert/refraktärer ALL lag die mittlere (SD) C_{ss} bei 211 (258) pg/ml bzw. bei 621 (502) pg/ml.

Verteilung

Das geschätzte mittlere (SD) Verteilungsvolumen, welches auf der terminalen Phase (V_z) beruht, lag bei 4,52 (2,89) l bei intravenöser Dauerinfusion von Blinatumomab.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Blinatumomab wurde nicht charakterisiert. Wie bei anderen Proteintherapeutika, wird erwartet, dass Blinatumomab über katabole Mechanismen in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die geschätzte mittlere (SD) systemische Clearance bei Patienten, die Blinatumomab in klinischen Studien erhielten, lag bei intra-

venöser Dauerinfusion bei 2,92 (2,83) l/h. Die mittlere (SD) Halbwertszeit lag bei 2,11 (1,42) Stunden. Eine vernachlässigbare Menge an Blinatumomab wurde bei den getesteten klinischen Dosen über den Urin ausgeschieden.

Körpergewicht, Körperoberfläche, Geschlecht und Alter

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss demographischer Merkmale auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab zu untersuchen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Alter (18 bis 80 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht (44 bis 134 kg) und Körperoberfläche (1,39 bis 2,57) die Pharmakokinetik von Blinatumomab nicht beeinflussen. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Blinatumomab bei Erwachsenen vor, die weniger als 45 kg wiegen.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Pharmakokinetische Analysen zeigten einen ungefähr 2-fachen Unterschied bei den mittleren Werten für die Blinatumomab-Clearance zwischen Patienten mit mäßiger renal Dysfunktion und Patienten mit normaler Nierenfunktion. Allerdings wurde eine höhere Variabilität unter den Patienten festgestellt (CV % bis zu 95,6 %) und die Clearance-Werte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung lagen im Wesentlichen innerhalb des Bereiches, der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde. Es wird kein klinisch relevanter Einfluss der Nierenfunktion auf das klinische Ergebnis erwartet.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. ALT- und AST-Werte zu Therapiebeginn wurden zur Beurteilung der Wirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Clearance von Blinatumomab verwendet. Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen darauf hin, dass es keinen Zusammen-

BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung



hang zwischen ALT- oder AST-Werten und der Clearance von Blinatumomab gibt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien, die mit wiederholten Gaben von Blinatumomab und murinen Surrogaten durchgeführt wurden, zeigten die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen (einschließlich der Freisetzung von Zytokinen, der Abnahme der Leukozytenwerte, des Abbaus von B-Zellen, der Abnahme von T-Zellen, der verminderten Zellularität des Lymphgewebes). Diese Änderungen waren nach Beendigung der Behandlung rückläufig.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Blinatumomab nicht durchgeführt. In einer Toxizitätsstudie zur embryo-fötalen Entwicklung bei Mäusen passierten die murinen Surrogate die Plazenta in begrenztem Umfang (fötal-maternales Konzentrationsverhältnis im Serum < 1 %) und führten zu keiner embryo-fötalen Toxizität oder Teratogenität. Die erwartete Abnahme von B- und T-Zellen wurde bei trächtigen Mäusen beobachtet, aber es wurden keine hämatologischen Wirkungen bei Föten untersucht. Es wurden keine Studien zur Erfassung behandlungsbedingter Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit murinen Surrogaten wurden keine Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Trehalose-Dihydrat
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

Lösung (Stabilisator)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C oder für 4 Stunden bei oder unter 27 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verdünnt werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko für mikrobielle Kontaminationen aus. Falls nicht sofort verdünnt,

liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender.

Verdünnte Lösung (vorbereiteter Infusionsbeutel)

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage bei 2 °C–8 °C bzw. für 96 Stunden bei oder unter 27 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der vorbereitete Infusionsbeutel sofort verwendet werden. Falls nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Verwendung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung mit BLINCYTO enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator):

- 38,5 Mikrogramm Blinatumomab-Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Elastomer-Gummi), einem Verschluss (Aluminium) und einem Flip-Off-Verschluss und
- 10 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Elastomer-Gummi), einem Verschluss (Aluminium) und einem Flip-Off-Verschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aseptische Vorbereitung

Eine aseptische Handhabung muss während der Vorbereitung der Infusion gewährleistet sein. Die Vorbereitung von BLINCYTO sollte:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal entsprechend der bewährten Verfahrensweisen unter besonderer Berücksichtigung der aseptischen Vorbereitung von parenteralen Arzneimitteln erfolgen.
- unter einer Laminar-Flow-Werkbank oder einer biologischen Sicherheitswerkbank unter Berücksichtigung der Standardvorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung von intravenösen Wirkstoffen erfolgen.

Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung, die in diesem Abschnitt erläutert werden, strikt befolgt werden, um Medikationsfehler (ein-

schließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren.

Besondere Anweisungen, um die genaue Vorbereitung zu gewährleisten

- Eine Lösung (Stabilisator) wird in der BLINCYTO-Verpackung zur Verfügung gestellt und wird eingesetzt, um den vorgefüllten Infusionsbeutel zu beschichten, bevor rekonstituiertes BLINCYTO hinzugefügt wird. **Benutzen Sie diese Lösung (Stabilisator) nicht zur Rekonstitution des BLINCYTO Pulvers zur Herstellung eines Konzentrats.**
- Das Gesamtvolumen des rekonstituierten und verdünnten BLINCYTO wird größer sein, als das Volumen, das der Patient erhalten wird (240 ml). Dies dient dazu, den Verlust bei der Befüllung der intravenösen Infusionsschläuche auszugleichen und um sicherzustellen, dass der Patient die komplette Dosis von BLINCYTO erhält.
- Entfernen Sie die gesamte Luft aus dem Infusionsbeutel, während Sie diesen vorbereiten. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie eine ambulante Infusionspumpe verwenden.
- Verwenden Sie die spezifischen Volumina, die in den untenstehenden Rekonstitutions- und Verdünnungsanweisungen beschrieben sind, um Fehler bei der Kalkulation zu minimieren.

Andere Anweisungen

- BLINCYTO ist mit Infusionsbeuteln/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel.
- Spezifikationen der Pumpe: Die Infusionspumpe zur Anwendung von BLINCYTO-Infusionslösung sollte programmierbar, verriegelbar und mit einem Alarm ausgestattet sein. Es sollen keine Elastomerpumpen verwendet werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung der Infusionslösung

Es gibt für jede Dosis und Infusionsdauer bestimmte Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung. Überprüfen Sie die verschriebene Dosis und Infusionsdauer von BLINCYTO und ermitteln Sie den zutreffenden, untenstehend gelisteten Abschnitt zur Vorbereitung der Dosis. Halten Sie sich an die Schritte zur Rekonstitution von BLINCYTO und Vorbereitung des Infusionsbeutels.

- für 9 µg/Tag über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert
- für 9 µg/Tag über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert
- für 9 µg/Tag über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert
- für 9 µg/Tag über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert
- für 28 µg/Tag über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert
- für 28 µg/Tag über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert
- für 28 µg/Tag über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert
- für 28 µg/Tag über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert

Stellen Sie vor der Vorbereitung sicher, dass die folgenden Verbrauchsmaterialien bereit liegen:

Dosis	Dauer der Infusion (h)	Infusionsrate (ml/h)	Anzahl der BLINCYTO-Packungen
9 µg/Tag	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/Tag	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Die folgenden Verbrauchsmaterialien sind **nicht** Teil der Packung, werden aber ebenfalls benötigt:

- Sterile Einweg-Spritzen zum Einmalgebrauch
- 21–23 Gauge Injektionsnadel(n) (empfohlen)
- Wasser für Injektionszwecke
- Infusionsbeutel mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung;
 - Verwenden Sie einen vorgefüllten 250 ml Infusionsbeutel, um die Anzahl von aseptischen Übertragungen zu minimieren. **BLINCYTO-Dosisberechnungen basieren auf einem üblichen Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
 - Verwenden Sie nur Infusionsbeutel/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylvinylacetat (EVA).
- Intravenöse Infusionsschläuche aus Polyolefin, DEHP-freiem PVC oder EVA mit einem sterilen, nicht-pyrogenen 0,2 µm In-Line-Filter niedriger Protein-Bindungs-kapazität.
 - Stellen Sie sicher, dass die Schläuche mit der Infusionspumpe kompatibel sind.

a) Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert wird

- Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
- Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
- Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt

vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

- Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**

- Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.

- Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**

- Übertragen Sie aseptisch 0,83 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.

- Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.

- Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**

- Bei 2°C–8°C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

b) Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert wird

- Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.

- Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).

- Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

- Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**

- Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Her-

stellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.

- Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**

- Übertragen Sie aseptisch 1,7 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.

- Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.

- Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**

- Bei 2°C–8°C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

c) Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert wird

- Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.

- Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).

- Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

- Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**

- Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.

- Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die

**BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver
für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung**



erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**

5. Übertragen Sie aseptisch 2,5 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2°C–8°C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

d) Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert wird.

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Benutzen Sie 2 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

• Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).

- Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
- 4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung**

nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.

5. Übertragen Sie aseptisch 3,3 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,0 ml aus einer Durchstechflasche und die verbleibenden 1,3 ml aus der zweiten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2°C–8°C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

e) Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert wird

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
- **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
- Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie aseptisch 2,6 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vor-

sichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.

6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2°C–8°C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

f) Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert wird

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Benutzen Sie 2 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

• Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).

- Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
- 4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
- 5. Übertragen Sie aseptisch 5,2 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,7 ml aus einer Durchstechflasche und die verbleibenden 2,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Ver-

werfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.

6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
 7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
 8. Bei 2 °C–8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- g) Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert wird**
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
 2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
 3. Benutzen Sie 3 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
 - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
 - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
 4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
 5. Übertragen Sie aseptisch 8 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,8 ml aus den ersten 2 Durchstechflaschen und die verbleibenden 2,4 ml aus der dritten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
 6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an

den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.

7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
 8. Bei 2 °C–8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- h) Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert wird**
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
 2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
 3. Benutzen Sie 4 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
 - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
 - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
 4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
 5. Übertragen Sie aseptisch 10,7 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (je 2,8 ml aus den ersten 3 Durchstechflaschen und die verbleibenden 2,3 ml aus der vierten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
 6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.

7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2 °C–8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

Für Anweisungen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1047/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator).

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Hanauerstr. 1
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt