

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 38,5 mikrogram blinatumomab.

Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en endelig koncentration af blinatumomab-koncentrat på 12,5 mikrogram/ml.

Blinatumomab produceres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.

BLINCYTO pulver (pulver til koncentrat): Hvidt til *off-white* pulver.

Opløsning (stabilisator): Farveløs til lysegul klar opløsning med en pH-værdi på 7,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BLINCYTO er indiceret som monoterapi til behandling af voksne med CD19-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor akut lymfoblastisk leukæmi (ALL). Patienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprækursor ALL skal have haft behandlingssvigt med mindst 2 tyrosinkinasehæmmere (TKI'er) og ikke have nogen alternative behandlingsmuligheder.

BLINCYTO er indiceret som monoterapi til behandling af voksne med Philadelphia-kromosom-negativ, CD19-positiv B-celleprækursor ALL i første eller anden komplet remission med MRD-positiv (minimal residual sygdom) større end eller lig med 0,1 %.

BLINCYTO er indiceret som monoterapi til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 måned og derover med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprækursor ALL, som er refraktær eller recidiveret efter mindst to tidligere behandlinger, eller recidiveret efter tidligere allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

BLINCYTO er indiceret som monoterapi til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 måned og derover med højrisiko første recidiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprækursor ALL som en del af konsolideringsbehandlingen (se pkt. 4.2).

BLINCYTO er indiceret som monoterapi som en del af konsolideringsbehandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprækursor ALL.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres under ledelse og opsyn af læger med erfaring inden for behandling af hæmatologiske maligniteter. Patienter, der behandles med BLINCYTO, skal have udleveret undervisningsbrochuren til patienter og omsorgspersoner samt patientkortet.

Ved behandling af recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL anbefales indlæggelse på hospitalet ved initiering af behandlingen de første 9 dage af den første cyklus og de første 2 dage af den anden cyklus som et minimum.

Ved behandling af Philadelphia-kromosom-negativ MRD-positiv B-celleprækursor ALL anbefales indlæggelse på hospitalet de første 3 dage af den første cyklus og de første 2 dage af de efterfølgende cyklusser som et minimum.

Ved behandling af B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen anbefales indlæggelse på hospitalet i de første 3 dage af den første cyklus og de første 2 dage af den anden cyklus.

Hos patienter med anamnestisk eller aktuel klinisk relevant patologi i centralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.4) anbefales indlæggelse på hospitalet de første 14 dage af den første cyklus som et minimum. I den anden cyklus anbefales indlæggelse i mindst 2 dage, og den kliniske vurdering bør baseres på tolerancen over for BLINCYTO i den første cyklus. Der skal udvises forsigtighed, da der er observeret tilfælde, hvor de første neurologiske hændelser er opstået sent.

I forbindelse med alle efterfølgende cyklusstarter og reinitiering (hvis for eksempel behandlingen afbrydes i 4 timer eller mere) anbefales opsyn af sundhedspersonale eller indlæggelse på hospitalet.

Dosering

Recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL

Patienter med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL kan få 2 behandlingscyklusser. En enkelt behandlingscyklus består af 28 dage (4 ugers) kontinuerlig infusion. Hver behandlingscyklus er adskilt af et 14 dages (2 ugers) behandlingsfrit interval.

Patienter, der har opnået komplet remission (CR/CRh*) efter 2 behandlingscyklusser, kan få op til yderligere 3 cyklusser med BLINCYTO konsoliderationsbehandling, baseret på en individuel vurdering af fordele kontra risici.

Anbefalet daglig dosis efter legemsvægt (se tabel 1). Patienter, der vejer 45 kg eller derover, får en fast dosis, og for patienter, der vejer under 45 kg, udregnes dosis efter patientens legemsoverfladeareal (BSA).

Tabel 1. Anbefalet BLINCYTO-dosis for recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL

Legemsvægt	Cyklus 1			Efterfølgende cyklusser	
	Dag 1-7	Dag 8-28	Dag 29-42	Dag 1-28	Dag 29-42
Over eller lig med 45 kg (<i>fast dosis</i>)	9 mikrog/dag ved kontinuerlig infusion	28 mikrog/dag ved kontinuerlig infusion	14 dages behandlingsfrit interval	28 mikrog/dag ved kontinuerlig infusion	14 dages behandlingsfrit interval
Under 45 kg (<i>BSA-baseret dosis</i>)	5 mikrog/m ² /dag ved kontinuerlig infusion (må ikke overskride 9 mikrog/dag)	15 mikrog/m ² /dag ved kontinuerlig infusion (må ikke overskride 28 mikrog/dag)		15 mikrog/m ² /dag ved kontinuerlig infusion (må ikke overskride 28 mikrog/dag)	

Præmedicinering og anbefalinger til anden medicinering

Hos voksne patienter bør intravenøs dexamethason 20 mg administreres 1 time inden initiering af hver cyklus med BLINCYTO-behandling.

Hos pædiatriske patienter bør dexamethason 10 mg/m² (må ikke overskride 20 mg) administreres oralt eller intravenøst 6 til 12 timer inden påbegyndelse af BLINCYTO (cyklus 1, dag 1). Dette bør efterfølges af dexamethason 5 mg/m² oralt eller intravenøst inden for 30 minutter før påbegyndelse af BLINCYTO (cyklus 1, dag 1).

Anvendelse af antipyretika (fx paracetamol) anbefales for at reducere pyreksi i de første 48 timer af hver behandlingscyklus.

Intratekal kemoterapeutisk profylakse anbefales inden og under behandling med BLINCYTO for at forebygge ALL-recidiv i centralnervesystemet.

Forbehandling af patienter med stor tumorbyrde

Patienter med ≥ 50 % leukæmiske blastceller i knoglemarv eller et antal leukæmiske blastceller i perifert blod på $> 15\ 000$ /mikroliter behandles med dexamethason (ikke over 24 mg/dag).

MRD-positiv B-celleprækursor ALL

Hvis det overvejes at bruge BLINCYTO som behandling af Philadelphia-kromosom-negativ MRD-positiv B-celleprækursor ALL, skal kvantificerbart MRD bekræftes i en valideret analyse med en minimumssensitivitet på 10^{-4} (se pkt. 5.1). Klinisk test af MRD skal, uanset den valgte teknik, udføres af et kvalificeret laboratorium, som er bekendt med teknikken, og ifølge veletablerede tekniske retningslinjer.

Patienterne kan få 1 cyklus som induktionsbehandling efterfulgt af op til 3 yderligere cyklusser af BLINCYTO som konsolideringsbehandling. En enkelt behandlingscyklus af BLINCYTO induktions- eller konsolideringsbehandling er 28 dages (4 ugers) kontinuerlig intravenøs infusion adskilt af et 14 dages (2 ugers) behandlingsfrit interval (samlet 42 dage). Størstedelen af de patienter, som reagerer på blinatumomab, opnår respons efter 1 cyklus (se pkt. 5.1). Derfor skal den behandlende læge vurdere de potentielle fordele og risici i forbindelse med fortsat behandling af patienter, som ikke viser hæmatologisk og/eller klinisk bedring efter 1 behandlingscyklus. Se tabel 2 for den anbefalede daglige dosis.

Tabel 2. Anbefalet BLINCYTO-dosis for voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL

Legemsvægt	Behandlingscyklus(ser)	
	Dag 1-28	Dag 29-42
Over eller lig med 45 kg (fast dosis)	28 mikrog/dag	14 dages behandlingsfrit interval
Under 45 kg (BSA-baseret dosis)	15 mikrog/m ² /dag (må ikke overskride 28 mikrog/dag)	14 dages behandlingsfrit interval

Præmedicinering og anbefalinger til anden medicinering

Intravenøs prednison 100 mg eller tilsvarende (fx dexamethason 16 mg) bør administreres 1 time inden initiering af hver cyklus med BLINCYTO-behandling.

Anvendelse af antipyretika (fx paracetamol) anbefales for at reducere pyreksi i de første 48 timer af hver behandlingscyklus.

Intratekal kemoterapeutisk profylakse anbefales inden og under behandling med BLINCYTO for at forebygge ALL-recidiv i centralnervesystemet.

B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen

BLINCYTO administreres som en kontinuerlig intravenøs infusion, der tilføres med en konstant flowhastighed med anvendelse af en infusionspumpe. En enkelt behandlingscyklus er 28 dages (4 ugers) kontinuerlig infusion efterfulgt af et 14 dages (2 ugers) behandlingsfrit interval. Patienterne kan få op til 4 cyklusser med BLINCYTO som konsolideringsbehandling.

Se tabel 3 for den anbefalede daglige dosis efter legemsvægt for voksne. Patienter, der vejer 45 kg eller derover, får en fast dosis, og for patienter, der vejer under 45 kg, udregnes dosis efter patientens legemsoverfladeareal (BSA).

Tabel 3. Anbefalet BLINCYTO-dosis for B-celleprækursor ALL for voksne i konsolideringsfasen

Legemsvægt	Konsolideringscyklusser (cyklus 1.4)	
	Dag 1-28	Dag 29-42
Over eller lig med 45 kg (fast dosis)	28 mikrog/dag	14 dages behandlingsfrit interval
Under 45 kg (BSA-baseret dosis)	15 mikrog/m ² /dag (må ikke overskride 28 mikrog/dag)	14 dages behandlingsfrit interval

Højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL

Pædiatriske patienter med højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL kan få 1 cyklus af BLINCYTO-behandling efter induktion og 2 blokke af konsolideringsbehandling med kemoterapi. En enkelt behandlingscyklus består af 28 dages (4 ugers) kontinuerlig infusion. Se tabel 2 for den anbefalede daglige dosis efter legemsvægt for pædiatriske patienter.

Tabel 4. Anbefalet BLINCYTO-dosis for pædiatriske patienter med højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL efter induktion af kemoterapi

Én konsolideringscyklus	Legemsvægt på 45 kg eller derover (fast dosis)	Legemsvægt under 45 kg (BSA-baseret dosis)
Dag 1-28	28 mikrog/dag	15 mikrog/m ² /dag (må ikke overskride 28 mikrog/dag)

Præmedicinering og anbefalinger til anden medicinering

Hos voksne patienter bør intravenøs dexamethason 20 mg administreres inden for 1 time inden initiering af hver cyklus med BLINCYTO-behandling.

Hos pædiatriske patienter bør dexamethason 5 mg/m² (må ikke overskride 20 mg) administreres forud for den første dosis af BLINCYTO i den første cyklus og ved genstart af en infusion efter en afbrydelse på 4 timer eller mere i den første cyklus.

Intratekal kemoterapeutisk profylakse anbefales inden og under behandling med BLINCYTO for at forebygge ALL-recidiv i centralnervesystemet.

Dosisjusteringer

Det bør overvejes at seponere BLINCYTO midlertidigt eller permanent i tilfælde af følgende alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) toksiciteter (se pkt. 4.4): cytokinfrigivelsessyndrom, tumorlysesyndrom, neurologisk toksicitet, forhøjede leverenzymmer og andre klinisk relevante toksiciteter.

Hvis en afbrydelse af behandlingen efter en bivirkning ikke varer mere end 7 dage, fortsættes samme cyklus op til i alt 28 dages infusion, inklusive dagene før og efter afbrydelsen i den pågældende cyklus. Hvis en afbrydelse på grund af en bivirkning varer længere end 7 dage, startes en ny cyklus. Hvis det varer mere end 14 dage, før toksiciteten svinder, seponeres BLINCYTO permanent, medmindre andet er oplyst i nedenstående tabel 5.

Tabel 5. Justering af BLINCYTO-dosis

Toksicitet	Grad*	Handling for patienter, der vejer 45 kg eller derover	Handling for patienter, der vejer under 45 kg
Cytokinfrigivelses syndrom, tumorlysesyndrom	Grad 3	Afbryd BLINCYTO, indtil tilstanden er forsvundet, og genstart derefter BLINCYTO med 9 mikrog/dag. Optrap til 28 mikrog/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage.	Afbryd BLINCYTO, indtil tilstanden er forsvundet, og genstart derefter BLINCYTO med 5 mikrog/m ² /dag. Optrap til 15 mikrog/m ² /dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage.
	Grad 4	Seponér BLINCYTO permanent.	Seponér BLINCYTO permanent.

Toksicitet	Grad*	Handling for patienter, der vejer 45 kg eller derover	Handling for patienter, der vejer under 45 kg
Neurologisk toksicitet	Krampeanfald	Seponér BLINCYTO permanent, hvis der er mere end ét krampeanfald.	Seponér BLINCYTO permanent, hvis der er mere end ét krampeanfald.
	Grad 3	Afbryd BLINCYTO, indtil maksimalt grad 1 (mild) og i mindst 3 dage. Genstart derefter BLINCYTO med 9 mikrog/dag. Optrap til 28 mikrog/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage. Ved reinitiering præmedicineres med en dosis dexamethason på 24 mg. Nedtrap derefter dexamethason trinvis over 4 dage. Seponér BLINCYTO permanent, hvis toksiciteten er opstået ved 9 mikrog/dag, eller det tager mere end 7 dage, før toksiciteten forsvinder.	Afbryd BLINCYTO, indtil maksimalt grad 1 (mild) og i mindst 3 dage. Genstart derefter BLINCYTO med 5 mikrog/m ² /dag. Optrap til 15 mikrog/m ² /dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage. Seponér BLINCYTO permanent, hvis toksiciteten er opstået ved 5 mikrog/m ² /dag, eller det tager mere end 7 dage, før toksiciteten forsvinder.
	Grad 4	Seponér BLINCYTO permanent.	Seponér BLINCYTO permanent.
Forhøjede leverenzzymer	Grad 3	Afbryd BLINCYTO, hvis det er klinisk relevant, indtil maksimalt grad 1 (mild). Genstart derefter BLINCYTO med 9 mikrog/dag. Optrap til 28 mikrog/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage.	Afbryd BLINCYTO, hvis det er klinisk relevant, indtil maksimalt grad 1 (mild). Genstart derefter BLINCYTO med 5 mikrog/m ² /dag. Optrap til 15 mikrog/m ² /dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage.
	Grad 4	Overvej at seponere BLINCYTO permanent.	Overvej at seponere BLINCYTO permanent.
Andre klinisk relevante (ifølge den behandlende læge) bivirkninger	Grad 3	Afbryd BLINCYTO indtil maksimalt grad 1 (mild). Genstart derefter BLINCYTO med 9 mikrog/dag. Optrap til 28 mikrog/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage.	Afbryd BLINCYTO indtil maksimalt grad 1 (mild). Genstart derefter BLINCYTO med 5 mikrog/m ² /dag. Optrap til 15 mikrog/m ² /dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage.
	Grad 4	Overvej at seponere BLINCYTO permanent.	Overvej at seponere BLINCYTO permanent.

* Baseret på NCI's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Grad 3 er alvorlig, og grad 4 er livstruende.

Specielle populationer

Ældre personer

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter (≥ 65 år), se pkt. 5.1. Der er begrænset erfaring med anvendelse af BLINCYTO til patienter på ≥ 75 år.

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af farmakokinetiske analyser er der ikke behov for justering af dosis til patienter med mild til moderat nyredysfunktion (se pkt. 5.2). BLINCYTOs sikkerhed og effekt er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nyresvækkelse.

Nedsat leverfunktion

På baggrund af farmakokinetiske analyser forventes der ingen virkning af leverfunktionen ved baseline på blinatumomabs eksponering, og justering af initialdosis er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). BLINCYTOs sikkerhed og effekt er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig leversvækkelse.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring med BLINCYTO hos børn < 1 år. De foreliggende data for børn er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administration

BLINCYTO er til intravenøs anvendelse.

For instruktioner om håndtering og klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Administrer BLINCYTO som en kontinuerlig intravenøs infusion, der tilføres med en konstant flow hastighed med anvendelse af en infusionspumpe i et tidsrum på op til 96 timer. Pumpen skal være programmerbar, låsbar, ikke-elastomerholdig og have en alarm.

Startvolumen (270 ml) er mere end den volumen, der administreres til patienten (240 ml), for at tage højde for klargøringen af den intravenøse slange og for at sikre, at patienten får den fulde dosis af BLINCYTO.

Infunder klargjort endelig BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, i henhold til instruktionerne på apoteksetiketten på den klargjorte pose med en af følgende konstante infusionshastigheder:

- En infusionshastighed på 10 ml/t i 24 timer
- En infusionshastighed på 5 ml/t i 48 timer
- En infusionshastighed på 3,3 ml/t i 72 timer
- En infusionshastighed på 2,5 ml/t i 96 timer

Administrer klargjort endelig BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, med anvendelse af en intravenøs slange med et sterilt, pyrogenfrit 0,2 mikrometer integreret filter med lav proteinbinding.

Vigtigt: Skyl ikke BLINCYTO-infusionsslangen, især ved skift af infusionsposer. Skylning ved skift af pose eller ved afslutning af infusionen kan medføre en for stor dosis og deraf følgende komplikationer. Ved administration via et venekateter med flere lumener, skal BLINCYTO infunderes gennem en selvstændig åbning.

Valget af infusionsvarighed skal træffes af den behandlende læge under hensyntagen til, hvor ofte infusionsposen skal skiftes, og til patientens vægt. Den målsatte terapeutiske dosis BLINCYTO, der tilføres, er den samme.

Udskiftning af infusionspose

Af hensyn til steriliteten skal infusionsposen udskiftes for mindst hver 96 timer af sundhedspersonalet.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Neurologiske hændelser

Der er observeret neurologiske hændelser, herunder hændelser med fatalt udfald. Neurologiske hændelser grad 3 (CTCAE version 4.0) eller derover (alvorlige eller livstruende) efter initiering af blinatumomab omfattede encefalopati, kramper, taleforstyrrelser, bevidsthedsforstyrrelser, konfusion og desorientering samt koordinations- og balanceforstyrrelser. Blandt patienter, der havde en neurologisk hændelse, var mediantiden indtil første hændelse inden for 2 ugers behandling, og størstedelen af hændelserne forsvandt efter afbrydelse af behandlingen og førte sjældent til seponering af behandlingen med BLINCYTO.

Ældre patienter kan være mere modtagelige over for alvorlige neurologiske hændelser såsom kognitive forstyrrelser, encefalopati og konfusion.

Patienter med neurologiske tegn og symptomer (for eksempel svimmelhed, hypæstesi, hyporeflekksi, tremor, dysæstesi, paræstesi og svækket hukommelse) i anamnesen udviste øget forekomst af neurologiske hændelser (såsom tremor, svimmelhed, konfusion, encefalopati og ataksi). Hos disse patienter var mediantiden til den første neurologiske hændelse inden for den første behandlingscyklus.

Der er begrænset erfaring med patienter med anamnetisk eller aktuel klinisk relevant patologi i CNS (fx epilepsi, kramper, parese, afasi, slagtilfælde, alvorlige hjerneskader, demens, Parkinsons sygdom, cerebellar sygdom, organisk hjernesyndrom og psykose), da disse patienter har været udelukket fra kliniske studier. Der er mulighed for forhøjet risiko for neurologiske hændelser i denne population. De potentielle fordele ved behandlingen skal nøje opvejes mod risikoen for neurologiske hændelser, og der skal udvises øget forsigtighed ved administration af BLINCYTO til disse patienter.

Der er begrænset erfaring med anvendelse af blinatumomab til patienter med dokumenteret aktiv ALL i CNS eller cerebrospinalvæske (CSV). Der er dog patienter, som er blevet behandlet med blinatumomab i kliniske studier efter fjernelse af CSV-blastceller med behandling rettet mod CNS (for eksempel intratekal kemoterapi). Behandling med BLINCYTO kan derfor initieres, når CSV er rensat.

Det anbefales at gennemføre en neurologisk undersøgelse på patienterne, inden behandling med BLINCYTO starter, og at patienterne monitoreres klinisk for tegn og symptomer på neurologiske hændelser (fx en skrivetest). Behandling af disse tegn og symptomer, indtil de er forsvundet, kan nødvendiggøre enten midlertidig afbrydelse eller permanent seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.2). Sekundær profylakse med passende antikonvulsiva (fx levetiracetam) anbefales i tilfælde af krampeanfald.

Infektioner

Der er observeret alvorlige infektioner hos patienter, der fik blinatumomab, herunder sepsis, pneumoni, bakteræmi, opportunistiske infektioner og infektioner på kateterstedet, hvoraf nogle var livstruende eller fatale. Voksne patienter med ECOG-status 2 (præstationsstatus ifølge *Eastern Cooperative Oncology Group*) ved baseline havde øget forekomst af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter med ECOG-status < 2. Der er begrænset erfaring med anvendelse af BLINCYTO til patienter med en aktiv, ukontrolleret infektion.

Patienter, der får BLINCYTO, skal monitoreres klinisk for tegn og symptomer på infektion og behandles om nødvendigt. Behandlingen af infektioner kan nødvendiggøre enten midlertidig afbrydelse eller seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.2).

Cytokinfrigivelsessyndrom og infusionsreaktioner

Der er indberettet cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), som kan være livstruende eller fatal (grad ≥ 4), hos patienter, der fik BLINCYTO (se pkt. 4.8).

Alvorlige bivirkninger, der kan være tegn og symptomer på CRS, omfattede pyreksi, asteni, hovedpine, hypotension, forhøjet total bilirubin og nausea. Disse bivirkninger førte normalt ikke til seponering af BLINCYTO. Mediantiden indtil indtræden af CRS-hændelsen var 2 dage. Patienterne skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på disse bivirkninger.

Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) og kapillær lækage-syndrom (CLS, fx hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration) har almindeligvis været forbundet med CRS (se pkt. 4.8). Patienter med kapillær lækage-syndrom skal behandles med det samme.

Der er i ikke almindelige tilfælde indberettet hæmofagocytisk histiocytose/makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) i forbindelse med CRS.

Klinisk kan infusionsreaktioner være svære at skelne fra manifestationer af CRS (se pkt. 4.8). Infusionsreaktionerne opstod generelt hurtigt inden for 48 timer efter infusionens start. Nogle patienter har imidlertid indberettet om infusionsreaktioner, der opstod forsinket eller i senere cyklusser. Patienterne skal observeres nøje for infusionsreaktioner, især i forbindelse med iværksættelse af første og anden behandlingscyklus, og behandles om nødvendigt. Anvendelse af antipyretika (fx paracetamol) anbefales for at reducere pyreksi i de første 48 timer af hver cyklus. For at mindske risikoen for CRS er det vigtigt at initiere BLINCYTO (cyklus 1, dag 1-7) i den initialdosis, der anbefales under pkt. 4.2.

Behandlingen af disse hændelser kan nødvendiggøre enten midlertidig afbrydelse eller seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom

Der er observeret tumorlysesyndrom (TLS), som kan være livstruende eller fatal (grad ≥ 4), hos patienter, der fik BLINCYTO.

Der bør træffes passende profylaktiske foranstaltninger, herunder intensiv hydrering og anti-hyperurikæmisk behandling (såsom allopurinol eller rasburicase), til forebyggelse og behandling af TLS under behandling med BLINCYTO – især hos patienter med højere leukocytose eller stor tumorbyrde. Patienterne skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på TLS, herunder kontrol af nyrefunktion og væskebalance, i de første 48 timer efter den første infusion. I kliniske studier udviste patienter med moderat nyresvækkelse øget forekomst af TLS sammenlignet med patienter med mild nyresvækkelse eller normal nyrefunktion. Behandlingen af disse hændelser kan nødvendiggøre enten midlertidig afbrydelse eller seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.2).

Neutropeni og febril neutropeni

Der er observeret neutropeni og febril neutropeni, herunder livstruende tilfælde, hos patienter, der fik BLINCYTO. Laboratorieparametre (herunder, men ikke begrænset til antal hvide blodlegemer og absolutte neutrofiler) bør kontrolleres regelmæssigt under infusionen af BLINCYTO, især i de første 9 dage af den første cyklus, og behandles om nødvendigt.

Forhøjede leverenzzymer

Behandling med BLINCYTO var forbundet med forbigående stigninger i leverenzzymer. Størstedelen af hændelserne blev observeret inden for den første uge efter behandlingens start og krævede ikke afbrydelse eller seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.8).

Alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), gammaglutamyltransferase (GGT) og total bilirubin i blodet bør monitoreres inden behandlingsstart og under behandling med BLINCYTO, især i de første 48 timer af de første to cyklusser. Behandlingen af disse hændelser kan nødvendiggøre enten midlertidig afbrydelse eller seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.2).

Pancreatitis

Der er indberettet livstruende eller fatal pancreatitis hos patienter, der fik BLINCYTO i kliniske studier og efter markedsføring af produktet. Behandling med højdosis-steroider kan i nogle tilfælde have været en del af årsagen til pancreatitis.

Patienterne skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på pancreatitis. En evaluering af patienterne kan omfatte en objektiv undersøgelse, laboratorieprøver til serumamylase og serumlipase samt abdominal billeddiagnostik, for eksempel ultralyd og andre egnede diagnostiske tiltag. Behandlingen af pancreatitis kan nødvendiggøre enten midlertidig eller permanent seponering af BLINCYTO (se pkt. 4.2).

Leukoencefalopati, herunder progressiv multifokal leukoencefalopati

Der er observeret ændringer på kranielle magnetisk resonans scanning (MRI)-optagelser, der viste leukoencefalopati, hos patienter, der fik BLINCYTO. Dette var især patienter, der havde fået tidligere behandling med bestråling af kraniet og antileukæmisk kemoterapi (herunder systemisk højdosis-methotrexat eller intratekal cytarabin). Den kliniske betydning af disse billeddiagnostiske ændringer er ukendt.

På grund af muligheden for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) skal patienterne monitoreres for tegn og symptomer. I tilfælde af mistænkelige hændelser bør konsultation hos en neurolog, MRI af hjernen og undersøgelse af cerebrospinalvæsken (CSV) overvejes, se pkt. 4.8.

CD19-negativt recidiv

Der er indberettet CD19-negativ B-celleprækursor ALL hos patienter med recidiv, som fik BLINCYTO. Der skal udvises særlig opmærksomhed på vurdering af CD19-udtryk på tidspunktet for knoglemarvstest.

Linjeskift fra ALL til akut myeloid leukæmi (AML)

Der er i sjældne tilfælde indberettet linjeskift fra ALL til AML hos patienter med recidiv, som fik BLINCYTO, herunder hos patienter uden immunfænotypiske og/eller cytogenetiske abnormiteter ved den indledende diagnosticering. Alle patienter med recidiv skal monitoreres for tilstedeværelse af AML.

Immunisering

Sikkerheden af immunisering med levende virusvacciner under eller efter behandling med BLINCYTO er ikke undersøgt. Vaccination med levende virusvacciner anbefales ikke i mindst 2 uger, inden behandling med BLINCYTO starter, under behandlingen, og indtil B-lymfocytterne er vendt tilbage til de normale værdier efter den sidste behandlingscyklus.

På grund af muligheden for depletering af B-celler hos nyfødte efter eksponering for blinatumomab under graviditeten skal nyfødte monitoreres for depletering af B-celler, og vaccinationer med levende virusser skal udsættes, indtil barnets antal B-celler igen er inden for det normale område (se pkt. 4.6).

Kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 48 timer efter behandlingen med BLINCYTO (se pkt. 4.6).

Medicineringsfejl

Der er set medicineringsfejl i forbindelse med behandling med BLINCYTO. Det er meget vigtigt, at anvisningerne til klargøring (herunder rekonstitution og fortynding) og administration følges nøje for at minimere risikoen for medicineringsfejl (herunder underdosering og overdosering) (se pkt. 4.2).

Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium i en 24 timers infusion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier. Resultaterne fra en test *in vitro* med humane hepatocytter tyder på, at blinatumomab ikke påvirker aktiviteterne af CYP450-enzymet.

Initiering af behandling med BLINCYTO forårsager forbigående frigivelse af cytokiner i de første dage af behandlingen. Dette kan undertrykke CYP450-enzymet. Patienter, der får lægemidler, som er CYP450- og transportsubstrater med et smalt terapeutisk indeks, bør monitoreres for bivirkninger (fx warfarin) eller lægemiddelkoncentrationer (fx cyclosporin) i dette tidsrum. Dosis af det samtidigt anvendte lægemiddel skal justeres efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 48 timer efter behandlingen med blinatumomab (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ikke udført studier af reproduktionstoksiciteten af blinatumomab. I en undersøgelse af den embryo-føtale udviklingstoksicitet, der blev gennemført på mus, krydsede det murine surrogat-molekyle placenta og inducerede ikke embryotoksicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). De forventede depletninger af B- og T-celler blev observeret hos drægtige mus, men de hæmatologiske virkninger blev ikke undersøgt på fostre.

Der er ingen data fra anvendelse af blinatumomab til gravide kvinder.

Blinatumomab må ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

I tilfælde af eksponering under graviditet kan der forventes depletering af B-celler hos nyfødte på grund af produktets farmakologiske egenskaber. Nyfødte skal derfor monitoreres for depletering af B-celler, og vaccinationer med levende virusser skal udsættes, indtil barnets antal B-celler igen er inden for det normale område (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om blinatumomab/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes på baggrund af stoffets farmakologiske egenskaber. Som en sikkerhedsforanstaltning er amning derfor kontraindiceret under behandling og i mindst 48 timer efter behandling med blinatumomab.

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier med undersøgelse af blinatumomabs virkninger på fertiliteten. Der var ingen bivirkninger på forplantningsorganerne hos han- eller hunmus i 13-ugers toksicitetsstudier med det murine surrogat-molekyle (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Blinatumomab påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå konfusion og desorientering, koordinations- og balanceforstyrrelser, risiko for krampeanfald og bevidsthedsforstyrrelser (se pkt. 4.4). På grund af muligheden for neurologiske hændelser skal patienter, der får blinatumomab, afstå fra at køre bil eller engagere sig i farlig beskæftigelse eller aktivitet, såsom at føre motorkøretøj eller betjene kraftige eller potentielt farlige maskiner, mens blinatumomab administreres. Patienterne skal informeres om, at de kan få neurologiske bivirkninger.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, er identificeret i kliniske studier hos patienter med B-celleprækursor ALL (N = 1 045).

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå i forbindelse med behandling med blinatumomab, inkluderer: infektioner (22,6 %), neurologiske hændelser (12,2 %), neutropeni/febril neutropeni (9,1 %), cytokinfrigivelsessyndrom (2,7 %) og tumorlysesyndrom (0,8 %).

De mest almindelige bivirkninger var: pyreksi (70,8 %), infektioner – uspecificeret patogen (41,4 %), infusionsrelaterede reaktioner (33,4 %), hovedpine (32,7 %), kvalme (23,9 %), anæmi (23,3 %), thrombocytopeni (21,6 %), ødem (21,4 %), neutropeni (20,8 %), febril neutropeni (20,4 %), diarré (19,7 %), opkastning (19,0 %), udslæt (18,0 %), forhøjede leverenzymmer (17,2 %), hoste (15,0 %), bakterieinfektioner (14,1 %), tremor (14,1 %), cytokinfrigivelsessyndrom (13,8 %), leukopeni (13,8 %), konstipation (13,5 %), fald i immunglobuliner (13,4 %), virusinfektioner (13,3 %), hypotension (13,0 %), rygsmerter (12,5 %), kulderystelser (11,7 %), abdominalsmerter (10,6 %), takykardi (10,6 %), insomni (10,4 %), smerter i ekstremitet (10,1 %) og svampeinfektioner (9,6 %).

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Bivirkningerne vises nedenfor, inddelt efter systemorganklasse og frekvens. Frekvensgrupperne blev fastlagt ud fra den rå incidensrate, der er indberettet for hver bivirkning i kliniske studier med patienter med B-celleprækursor ALL (N = 1 045). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)
Infektioner og parasitære sygdomme	Bakterieinfektioner ^{a, b} Virusinfektioner ^{a, b} Infektioner – uspecificeret patogen ^{a, b}	Sepsis Pneumoni Svampeinfektioner ^{a, b}	
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni Anæmi ¹ Neutropeni ² Trombocytopeni ³ Leukopeni ⁴	Leukocytose ⁵ Lymfopeni ⁶	Lymfadenopati Hæmatofagisk histiocytose
Immunsystemet	Cytokinfrigivelsessyndrom ^a	Overfølsomhed	Cytokinstorm
Metabolisme og ernæring		Tumorlysesyndrom	

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)
Psyriske forstyrrelser ^a	Insomni	Konfusion Desorientering	
Nervesystemet ^a	Hovedpine Tremor	Encefalopati Afasi Paræstesi Krampeanfald Kognitiv forstyrrelse Svækket hukommelse Svimmelhed Somnolens Hypoæstesi Sygdom i kranienerver ^b Ataksi	Taleforstyrrelser
Hjerte	Takykardi ⁷		
Vaskulære sygdomme	Hypotension ⁸ Hypertension ⁹	Flushing	Kapillær lækage-syndrom
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspnø Produktiv hoste Respirationsinsufficiens Hvæsende vejtrækning	Dyspnø ved anstrengelse Akut respirationsinsufficiens
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Diarré Opkastning Konstipation Abdominalmerter		Pancreatitis ^a
Lever og galdeveje		Hyperbilirubinæmi ^{a, 10}	
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹¹		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter Smerter i ekstremitet	Knoglesmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi ¹² Kulderystelser Ødem ¹³	Brystsmerter ¹⁴ Smerter	
Undersøgelser	Stigning i leverenzzymer ^{a, 15} Fald i immunglobuliner ¹⁶	Vægtstigning Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner ¹⁷		

^a Der er yderligere information under "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

^b MedDRA's high level group terms (MedDRA version 23.0).

Bivirkningstermer, der repræsenterer samme medicinske begreb eller tilstand, er placeret i samme gruppe og indberettet som en enkeltstående bivirkning i ovenstående tabel. De termer, der beskriver de relevante bivirkninger, er angivet nedenfor:

¹ Anæmi omfatter anæmi og fald i hæmoglobin.

² Neutropeni omfatter neutropeni og fald i neutrofiler.

³ Thrombocytopeni omfatter fald i thrombocytter samt thrombocytopeni.

⁴ Leukopeni omfatter leukopeni og fald i hvide blodlegemer.

⁵ Leukocytose omfatter leukocytose og stigning i hvide blodlegemer.

⁶ Lymfopeni omfatter fald i lymfocytter og lymfopeni.

⁷ Takykardi omfatter sinustakykardi, supraventrikulær takykardi, takykardi, atrial takykardi og ventrikulær takykardi.

⁸ Hypotension omfatter nedsat blodtryk og hypotension.

⁹ Hypertension omfatter stigning i blodtryk og hypertension.

¹⁰ Hyperbilirubinæmi omfatter stigning i bilirubin i blodet samt hyperbilirubinæmi.

¹¹ Udslæt omfatter erythem, udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, udslæt på kateterstedet, pustuløst udslæt, genitalt udslæt, papuløst udslæt og vesikulært udslæt.

¹² Pyreksi omfatter stigning i legemstemperatur og pyreksi.

¹³ Ødem omfatter knoglemarvsødem, periorbitalt ødem, øjenlågødem, øjeødem, læbeødem, ansigtsødem, lokaliseret ødem, generaliseret ødem, ødem, perifert ødem, ødem på infusionsstedet, ødematøs nyre, skrotalt ødem, genitalt ødem, pulmonalt ødem, laryngealt ødem, angioødem, circumoralt ødem og lymfødem.

¹⁴ Brystmerter omfatter ubehag i brystet, brystmerter, muskuloskeletale brystmerter og brystmerter uden relation til hjertet.

¹⁵ Stigning i leverenzymmer omfatter stigning i alaninaminotransferase, stigning i aspartataminotransferase, stigning i gammaglutamyltransferase, stigning i leverenzymmer, stigning i leverfunktionstest og stigning i transaminaser.

¹⁶ Fald i immunglobuliner omfatter fald i immunglobulin G i blodet, fald i immunglobulin A i blodet, fald i immunglobulin M i blodet, fald i globuliner, hypogammaglobulinæmi, hypoglobulinæmi og fald i immunglobuliner.

¹⁷ Infusionsrelaterede reaktioner er en sammensat term, der omfatter termen infusionsrelateret reaktion og følgende bivirkninger, der er opstået inden for de første 48 timer efter infusionen, og som har varet ≤ 2 dage: pyreksi, cytokinfrigivelsessyndrom, hypotension, myalgi, akut nyreskade, hypertension, udslæt, takypnø, hævelser i ansigtet, ansigtsødem og erytematøst udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neurologiske hændelser

I det randomiserede, kliniske fase III-studie (N = 267) og i det kliniske fase II-studie med en enkelt behandlingsarm (N = 189) med patienter med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL, som blev behandlet med BLINCYTO, fik 66,0 % af patienterne en eller flere neurologiske bivirkninger (herunder psykiske forstyrrelser), der primært involverede CNS. Der blev observeret alvorlige og grad ≥ 3 neurologiske bivirkninger hos henholdsvis 11,6 % og 12,1 % af patienterne, hvoraf de fleste alvorlige bivirkninger var encefalopati, tremor, afasi og konfusion. Størstedelen af de neurologiske hændelser (80,5 %) var klinisk reversibel og forsvandt efter afbrydelse af behandlingen med BLINCYTO. Mediantiden indtil første bivirkning var inden for de første 2 uger af behandlingen. Der er indberettet et enkelt tilfælde af fatal encefalopati i et tidligere klinisk fase II-studie med én behandlingsarm.

Der blev indberettet om neurologiske hændelser for 62,2 % af voksne patienter med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL (N = 45). Neurologiske hændelser, der var hhv. alvorlige og af grad ≥ 3 , blev hver indberettet for 13,3 % af voksne patienter med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL.

Der er indberettet om neurologiske hændelser for 71,5 % af voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL (N = 137); 22,6 % af patienterne fik alvorlige hændelser. Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 16,1 % og 2,2 % af voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL.

Der blev indberettet om neurologiske hændelser for 61,2 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen, hvor BLINCYTO blev administreret skiftevis med kemoterapi (N = 147). Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 28,6 % og 2,0 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen.

Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske behandling af neurologiske hændelser.

Infektioner

Der er indberettet livstruende eller fatale (grad ≥ 4) virale og bakterielle infektioner og svampeinfektioner hos patienter, der blev behandlet med BLINCYTO. Desuden er der observeret reaktivering af virusinfektioner (fx polyomavirus [BK]) i det kliniske fase II-studie hos voksne med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL. Patienter med

Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL med ECOG-status 2 ved *baseline* havde højere forekomst af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter med ECOG-status < 2.

Der blev indberettet om infektioner for 34,7 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen, hvor BLINCYTO blev administreret skiftevis med kemoterapi (N = 147). Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 28,6 % og 10,2 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen.

Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske behandling af infektioner.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

I det randomiserede, kliniske fase III-studie (N = 267) og i det kliniske fase II-studie med en enkelt behandlingsarm (N = 189) med patienter med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL, som blev behandlet med BLINCYTO, oplevede 14,7 % af patienterne CRS. Alvorlige CRS-reaktioner blev indberettet hos 2,4 % af patienterne med en mediantid indtil hændelsernes indtræden på 2 dage.

indberettetDer blev indberettet om cytokinfrigivelsessyndrom for 8,9 % af voksne patienter med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL (N = 45); 2,2 % af patienterne oplevede alvorlige hændelser. Der blev ikke indberettet nogen grad ≥ 3 - eller ≥ 4 -hændelser.

Der blev indberettet om cytokinfrigivelsessyndrom for 2,9 % af voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL (N = 137). Både grad 3 og alvorlige hændelser blev indberettet for 1,5 % af voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL; der blev ikke indberettet nogen grad ≥ 4 -hændelser.

Der blev indberettet om cytokinfrigivelsessyndrom for 15,6 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen, hvor BLINCYTO blev administreret skiftevis med kemoterapi (N = 147). Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 4,1 % og 0,7 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen.

Der blev observeret kapillær lækage-syndrom hos 1 patient i det kliniske fase II-studie hos voksne patienter med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL samt hos 1 patient i det kliniske fase II-studie hos voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL. Kapillær lækage-syndrom blev ikke observeret hos voksne patienter i det kliniske fase II-studie hos patienter med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL. Der blev indberettet om kapillær lækage-syndrom for 1 patient (0,7 %) med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen, hvor BLINCYTO blev administreret skiftevis med kemoterapi (N = 147). Hændelsen var af grad 3.

Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske behandling af CRS.

Forhøjede leverenzymmer

I det randomiserede, kliniske fase III-studie (N = 267) og i det kliniske fase II-studie med en enkelt behandlingsarm (N = 189) hos patienter med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL, som fik behandling med BLINCYTO, blev der indberettet stigninger i leverenzymmer og tilhørende tegn/symptomer hos 22,4 % af patienterne. Der blev observeret alvorlige bivirkninger og bivirkninger grad ≥ 3 (for eksempel forhøjet ALAT, forhøjet ASAT og forhøjet bilirubin i blodet) hos henholdsvis 1,5 % og 13,6 % af patienterne. Mediantiden indtil den første hændelses indtræden var 4 dage fra starten af behandling med BLINCYTO.

Forhøjede leverenzymmer blev indberettet for 17,8 % af voksne patienter med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL (N = 45); 2,2 % af

patienterne oplevede alvorlige hændelser. Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 13,3 % og 6,7 % af voksne patienter med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL.

Der blev indberettet forhøjede leverenzymer hos 12,4 % af voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL (N = 137). Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 8,0 % og 4,4 % af voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL.

Der blev indberettet om forhøjede leverenzymer for 15,6 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen, hvor BLINCYTO blev administreret skiftevis med kemoterapi (N = 147). Der blev indberettet om hændelser af grad ≥ 3 og grad ≥ 4 for henholdsvis 8,8 % og 2,7 % af voksne patienter med CD19-positiv B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen.

Varigheden af leverbivirkningerne har generelt været kort, og de er forsvundet hurtigt – ofte efter fortsat behandling med BLINCYTO uden afbrydelser.

Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske behandling af forhøjede leverenzymer.

Pancreatitis

Der er indberettet livstruende eller fatal pancreatitis hos patienter, der fik BLINCYTO i kliniske studier og efter markedsføring af produktet. Mediantiden indtil debut var 7,5 dage. Se pkt. 4.4 vedrørende den kliniske behandling af pancreatitis.

Leukoencefalopati, herunder progressiv multifokal leukoencefalopati

Der er indberettet tilfælde af leukoencefalopati. Patienter med fund på hjerne-MRI/CT svarende til leukoencefalopati havde samtidige alvorlige bivirkninger, herunder konfusion, tremor, kognitiv lidelse, encefalopati og krampeanfald. Selvom der er mulighed for udvikling af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er der ikke indberettet nogen bekræftede tilfælde i kliniske studier.

Pædiatrisk population

BLINCYTOs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL i to åbne studier: et enkeltarmet fase I/II-studie (MT103-205) og et randomiseret, kontrolleret fase III-studie (20120215).

Studie MT103-205 var et studie med dosiseskalering/-evaluering med pædiatriske patienter med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL i et enkeltarmet fase I/II-studie med dosiseskalering/-evaluering (MT103-205), hvor 70 patienter i alderen 7 måneder til 17 år blev behandlet med det anbefalede doseringsregime.

De hyppigst indberettede bivirkninger alvorlige bivirkninger var pyreksi (11,4 %), febril neutropeni (11,4 %), cytokinfrigivelsessyndrom (5,7 %), sepsis (4,3 %), anordningsrelateret infektion (4,3 %), overdosering (4,3 %), krampeanfald (2,9 %), respirationsinsufficiens (2,9 %), hypoxi (2,9 %), pneumoni (2,9 %) og multi-organsvigt (2,9 %).

Bivirkningerne hos pædiatriske patienter behandlet med BLINCYTO svarede til dem, der blev set hos voksne patienter. Bivirkninger, der blev observeret hyppigere (≥ 10 % forskel) i den pædiatriske population sammenlignet med den voksne population, var anæmi, trombocytopeni, leukopeni, pyreksi, infusionsrelaterede reaktioner, vægtstigning og hypertension.

Typen og hyppigheden af bivirkninger var ens i de forskellige pædiatriske undergrupper (køn, alder og geografisk område).

Ved en dosis, der var højere end den anbefalede dosis i MT103-205-studiet, opstod der et tilfælde af fatal hjersteinsufficiens i forbindelse med livstruende cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og tumorlysesyndrom (TLS), se pkt. 4.4.

BLINCYTO er også blevet undersøgt på pædiatriske patienter med højrisiko første recidiv B-celleprækursor i et randomiseret, kontrolleret, åbent fase III-studie (20120215), hvor 54 patienter i alderen 1 til 18 år blev behandlet med det anbefalede doseringsregime for højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL. Sikkerhedsprofilen for BLINCYTO i studie 20120215 svarer til sikkerhedsprofilen for den undersøgte pædiatriske population med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL.

Andre specielle populationer

Der er begrænset erfaring med anvendelse af BLINCYTO til patienter på ≥ 75 år. Generelt var sikkerheden ens hos ældre patienter (≥ 65 år) og patienter på under 65 år, der blev behandlet med BLINCYTO. Ældre patienter kan dog være mere modtagelige over for alvorlige neurologiske hændelser såsom kognitive lidelser, encefalopati og konfusion.

Ældre patienter med MRD-positiv ALL, som behandles med BLINCYTO, kan have forhøjet risiko for hypogammaglobulinæmi sammenlignet med yngre patienter. Det anbefales at overvåge ældre patienters immunoglobulinniveauer under behandling med BLINCYTO.

BLINCYTOs sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nyresvækkelse.

Immunogenicitet

I kliniske studier med voksne ALL-patienter, der blev behandlet med BLINCYTO, blev under 2 % testet positive for anti-blinatumomab-antistoffer. Af patienter, som udviklede anti-blinatumomab-antistoffer, havde størstedelen neutraliserende aktivitet *in vitro*. Der blev ikke påvist nogen anti-blinatumomab-antistoffer i kliniske studier af pædiatriske patienter med recidiveret eller refraktær ALL, som fik behandling med blinatumomab.

Dannelse af anti-blinatumomab-antistoffer kan påvirke BLINCYTOs farmakokinetik.

Generelt underbygger den samlede kliniske evidens konklusionen om, at anti-blinatumomab-antistoffer ikke indikerer nogen klinisk påvirkning af sikkerheden eller virkningen af BLINCYTO.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er observeret overdosering, blandt andet hos en enkelt patient, der fik 133 gange den anbefalede terapeutiske dosis BLINCYTO, som blev tilført over kort tid. Overdoseringerne medførte bivirkninger, som svarede til dem, der observeres ved den anbefalede terapeutiske dosis, og omfattede feber, tremor og hovedpine. I tilfælde af overdosering skal infusionen afbrydes midlertidigt, og patienten skal monitoreres. Reinitiering af BLINCYTO ved den korrekte terapeutiske dosis skal overvejes, når alle toksiciteter er forsvundet og ikke tidligere end 12 timer efter afbrydelse af infusionen (se pkt. 4.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler – andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX07.

Virkningsmekanisme

Blinatumomab er et bispecifikt T-celle engager-molekyle, som binder specifikt til CD19, der udtrykkes på overfladen af celler med oprindelse i B-linjen, og CD3, der udtrykkes på overfladen af T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved at forbinde CD3 i T-celle-receptorkomplekset (TCR-komplekset) med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten i immunterapi med blinatumomab afhænger ikke af, at T-cellerne bærer en specifik TCR eller af peptidantigener, der er indeholdt i cancerceller, men er polyklonal i beskaffenhed og uafhængig af humane leukocytantigen-molekyler (HLA-molekyler) på målceller. Blinatumomab formidler dannelsen af en cytolytisk synapse mellem T-cellen og tumorcellen og frigiver derved proteolytiske enzymer, der dræber både prolifererende og hvilende målceller. Blinatumomab er forbundet med forbigående opregulering af celleadhæsionsmolekyler, produktion af cytolytiske proteiner, frigivelse af inflammatoriske cytokiner og proliferation af T-celler og medfører eliminering af CD19⁺-celler.

Farmakodynamisk virkning

Der blev observeret konsekvente immunologiske farmakodynamiske responser hos de undersøgte patienter. I løbet af den kontinuerlige intravenøse infusion over 4 uger var den farmakodynamiske respons kendetegnet ved T-celle-aktivering og indledende redistribution, hurtig depletering af perifere B-celler samt en forbigående stigning i cytokiner.

Redistributionen af perifere T-celler (dvs. T-cellers adhæsion til blodkars endotel og/eller transmigration til væv) opstod efter start af infusionen af blinatumomab eller doseskalering. Antal T-celler faldt indledningsvis inden for 1 til 2 dage og vendte derefter tilbage til niveauet ved *baseline* inden for 7 til 14 dage hos størstedelen af patienterne. En stigning i antal T-celler til niveauer over *baseline* (T-celle-ekspansion) blev observeret hos nogle få patienter.

Antallet af perifere B-celler faldt hurtigt til et ikke-påviseligt niveau under behandlingen ved doser på ≥ 5 mikrog/m²/dag eller ≥ 9 mikrog/dag hos størstedelen af patienterne. Det blev ikke observeret, at antallet af perifere B-celler steg igen i den 2-ugers behandlingsfrie periode mellem behandlingscyklusserne. Ufuldstændig depletering af B-celler forekom ved doser på 0,5 mikrog/m²/dag og 1,5 mikrog/m²/dag hos nogle få non-responder ved højere doser.

Perifere lymfocytter blev ikke målt hos pædiatriske patienter.

Der blev målt cytokiner, herunder IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α og IFN- γ , og IL-6, IL-10 og IFN- γ var mest forhøjede. Der blev observeret en forbigående stigning i cytokiner i de første 2 dage efter start af infusionen af blinatumomab. De forhøjede cytokinniveauer vendte tilbage til niveauet ved *baseline* inden for 24 til 48 timer under infusionen. I de efterfølgende behandlingscyklusser forekom der stigninger i cytokiner hos færre patienter i mindre målestok sammenlignet med de første 48 timer i den første behandlingscyklus.

Klinisk virkning og sikkerhed

Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL

I alt 456 patienter på ≥ 18 år med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL blev eksponeret for BLINCYTO i de kliniske fase II- og fase III-studier, der beskrives nedenfor.

BLINCYTOs sikkerhed og virkning blev sammenlignet med standardbehandling (SB) af kemoterapi i et randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie (TOWER). Egnede patienter var ≥ 18 år og havde ECOG-status ≤ 2 med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL (havde > 5 % blastceller i knoglemarv og enten recidiv på et vilkårligt tidspunkt efter allogen HSCT, ubehandlet første recidiv med en varighed af første remission på < 12 måneder eller refraktær over for seneste behandling).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få BLINCYTO eller 1 ud af 4 præspecificerede af investigator udvalgte SB kemoterapiregimer af rygrad. Randomiseringen var stratificeret efter alder (< 35 år vs. ≥ 35 år), tidligere salvage behandling (ja vs. nej) og tidligere allogen HSCT (ja vs. nej), vurderet på tidspunktet for samtykke. Demografi og baselinekarakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsarme (se tabel 6).

Tabel 6. Demografi og baselinekarakteristika i fase III-studie (TOWER)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 271)	SB kemoterapi (N = 134)
Alder		
Median, år (min.; maks.)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Gennemsnit, år (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 år, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Tidligere salvage behandling		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Tidligere allo-HSCT		
94 (34,7)		46 (34,3)
ECOG-status – n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Refraktær status – n (%)		
Primær refraktær	46 (17,0)	27 (20,1)
Refraktær over for salvage behandling	87 (32,1)	34 (25,4)
Maksimalt antal centrale/lokale blastceller i knoglemarv – n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

Allo-HSCT = allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

SB = standardbehandling

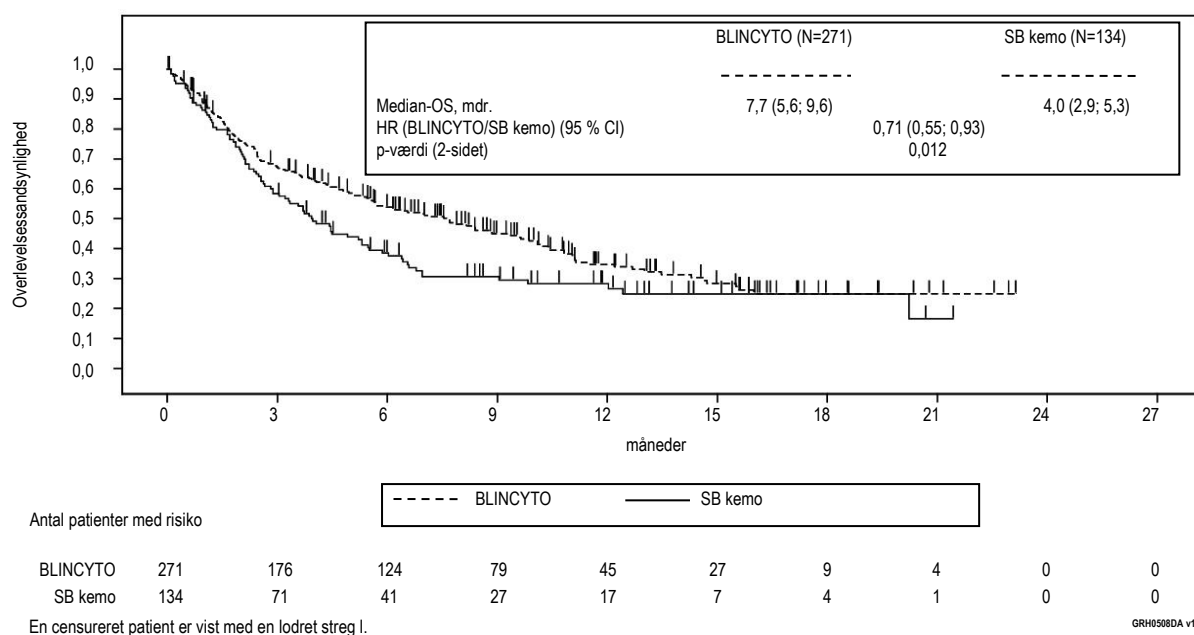
BLINCYTO blev administreret som en kontinuerlig intravenøs infusion. I den første cyklus var initialdosen 9 mikrog/dag i uge 1 og derefter 28 mikrog/dag i de resterende 3 uger. Måldosen på 28 mikrog/dag blev administreret i cyklus 2 og de efterfølgende cyklusser med start på dag 1 i hver cyklus. Justering af dosis var muligt i tilfælde af bivirkninger. Af de 267 patienter, der fik BLINCYTO, var det gennemsnitlige antal fuldførte behandlingscyklusser 2,0. Af de 109 patienter, der fik SB kemoterapi, var det gennemsnitlige antal fuldførte behandlingscyklusser 1,3.

Det primære endemål var den samlede overlevelse (OS). Median-OS var 4,0 måneder (95 % CI: 2,9; 5,3) i armen i behandling med SB kemoterapi sammenlignet med 7,7 måneder (95 % CI: 5,6; 9,6) i armen i behandling med BLINCYTO. Hazard ratio (95 % CI) var 0,71 (0,55; 0,93) mellem behandlingsarmene i BLINCYTOs favør, hvilket viste et fald på 29 % i hazard ratio i BLINCYTO-armen (p-værdi = 0,012 [stratificeret log-rank-test]) – se figur 1. Der blev observeret konsekvens i OS-resultaterne i delgrupperne efter stratificeringsfaktorer.

Der blev observeret konsekvente resultater efter censurering på tidspunktet for HSCT; median-OS, censureret på tidspunktet for HSCT, var 6,9 måneder (95 % CI: 5,3; 8,8) i BLINCYTO-gruppen og 3,9 måneder (95 % CI: 2,8; 4,9) i SB-gruppen (HR, 0,66; 95 % CI: 0,50; 0,88; p-værdi = 0,004). Mortalitetsraten efter allo-HSCT blandt alle respondenter, der ikke fik behandling mod leukæmi, var 10/38 (26,3 %; 95 % CI: 13,4; 43,1) i BLINCYTO-gruppen og 3/12 (25 %, 95 % CI: 5,5; 57,2) i

SB-gruppen; en sådan mortalitetsrate 100 dage efter allo-HSCT var 4/38 (12,4 %; 95 % CI: 4,8 %; 29,9 %) i BLINCYTO-gruppen og 0/12 (0 %; 95 % CI: kan ikke estimeres) i SB-gruppen. Effekteresultaterne fra andre vigtige endemål i studiet er opsummeret i tabel 7.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse



Tabel 7. Effekteresultater hos patienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	SB kemoterapi (N = 134)
Komplet remission (CR)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRi ^c , n (%) [95 % CI]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Behandlingsforskel [95 % CI]	19,3 (9,9; 28,7)	
p-værdi	< 0,001	
CR, n (%) [95 % CI]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Behandlingsforskel [95 % CI]	17,9 (9,6; 26,2)	
p-værdi	< 0,001	
Hændelsesfri overlevelse^d		
6-mdr.'s estimat % [95 % CI]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
18-mdr.'s estimat % [95 % CI]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [95 % CI]	0,55 (0,43; 0,71)	
Varighed af hæmatologisk respons		
Mediantid indtil hændelse [95 % CI]		
CR	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
CR/CRh [*] /CRi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
MRD^e-respons for CR/CRh[*]/CRi		
MRD-evaluerbare patienter (%) [95 % CI] ^f	74/97 (76.3) (66.6, 84.3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Varighed af MRD-respons		
Mediantid indtil hændelse [95 % CI]	4,5 måneder (3,6; 9,0)	3,8 måneder (1,9; 19,0)
Allo-HSCT efter baseline – n (%)		
Patienter i alt	65 (24)	32 (23,9)
Hæmatologiske respondere (CR/CRh [*] /CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)

	BLINCYTO (N = 271)	SB kemoterapi (N = 134)
Tid indtil allo-HSCT blandt alle transplanterede patienter Mediantid indtil hændelse (interkvartil område)	3,7 måneder (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 måneder (2,6; 4,3) (N = 32)
Tid indtil allo-HSCT blandt CR/CRh*/CRi-respondere Mediantid indtil hændelse [95 % CI] (KM-estimat)	11,3 måneder (5,2; NE) (N = 119)	3,6 måneder (2,3; 7,2) (N = 33)
100-dages mortalitet efter allo-HSCT		
n/N (%), [95 % CI]	4/38; 12,4 % (4,8; 29,9)	0/12; 0,0 % (0,0; kan ikke estimeres)

^a CR blev defineret som ≤ 5 % blastceller i knoglemarv; ingen tegn på sygdom og fuld genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 100\ 000$ /mikroliter og absolutte neutrofiler [ANC] $> 1\ 000$ /mikroliter).

^b CRh* (komplet remission med delvis hæmatologisk genoprettelse) blev defineret som ≤ 5 % blastceller i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og delvis genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 50\ 000$ /mikroliter og ANC > 500 /mikroliter).

^c CRi (komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genoprettelse) blev defineret som ≤ 5 % blastceller i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og ufuldstændig genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 100\ 000$ /mikroliter eller ANC $> 1\ 000$ /mikroliter).

^d EFS-tid blev beregnet ud fra tidspunkt for randomisering indtil dato for sygdomsvurdering, der viste recidiv efter at have opnået CR/CRh*/CRi eller dødsfald (førstkommende af hændelserne). For patienter, der ikke opnår CR/CRh*/CRi inden for 12 uger efter initiering af behandlingen, anses behandlingen for at have fejlet, og disse patienter tildeles en EFS-varighed på 1 dag.

^e MRD-responset (MRD: minimal residual sygdom) blev defineret som MRD målt ved PCR eller flowcytometri $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Patienter, der opnåede CR/CRh*/CRi og havde en evaluerbar MRD-vurdering efter baseline.

Helbredsrelateret livskvalitet

I dette åbne studie blev den helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL), som blev indberettet af patienterne, målt ved hjælp af *European Organization for Research and Treatment of Cancers Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30). Sammenlignet med standardbehandlingen udsatte BLINCYTO i en post hoc-sensitivitetsanalyse konsekvent tiden indtil klinisk relevant forværring af HRQoL (≥ 10 point forværring i forhold til *baseline*) for global helbredsstatus [median-BLINCYTO vs. SB: 8,1 måneder vs. 1,0 måned; HR = 0,60 (95 % CI = 0,42; 0,85)], funktionelle skalaer, symptomskalaer og individuelle punkter. Da resultaterne vedrørende helbredsrelateret livskvalitet er baseret på en post hoc-sensitivitetsanalyse, skal resultaterne fortolkes med forsigtighed.

BLINCYTO blev også undersøgt i et åbent fase II-multicenterstudie med en enkelt behandlingsarm med 189 patienter (MT103-211). Egnede patienter var ≥ 18 år og havde Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor-ALL (recidiveret med en varighed af første remission på ≤ 12 måneder inden for første salvage behandling eller recidiveret eller refraktær efter første salvage behandling eller recidiveret inden for 12 måneder efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation [HSCT] og med ≥ 10 % blastceller i knoglemarv).

Præmedicinering, BLINCYTO-dosis pr. behandlingscyklus og administrationsvej var de samme som i fase III-studiet. Patienterne blev præmediceret med en obligatorisk profylakse af cerebrospinalvæsken bestående af et intratekalt regimen i henhold til institutionens eller de nationale retningslinjer inden for 1 uge inden start af behandling med BLINCYTO. BLINCYTO blev administreret som en kontinuerlig intravenøs infusion. I den første cyklus var initialdosen 9 mikrog/dag i uge 1 og derefter 28 mikrog/dag i de resterende 3 uger. Måldosen på 28 mikrog/dag blev administreret i cyklus 2 og de efterfølgende cyklusser med start på dag 1 i hver cyklus. Det var muligt at justere dosis i tilfælde af bivirkninger. Den behandlede population inkluderede 189 patienter, som fik mindst 1 infusion af BLINCYTO. Det gennemsnitlige antal cyklusser pr. patient var 1,6. Patienter, der reagerede på BLINCYTO, men senere fik tilbagefald, havde mulighed for at blive genbehandlet med BLINCYTO. Medianalderen hos de behandlede patienter var 39 år (inden for

intervallet 18 til 79 år, inklusive 25 patienter på ≥ 65 år), 64 ud af 189 (33,9 %) havde gennemgået HSCT inden behandling med BLINCYTO, og 32 ud af 189 (16,9 %) havde fået mere end 2 tidligere salvage behandlinger.

Det primære endemål var raten for komplet remission/komplet remission med delvis hæmatologisk genoprettelse (CR/CRh*-raten) inden for 2 cyklusser med behandling med BLINCYTO. Enogfirs ud af 189 (42,9 %) patienter opnåede CR/CRh* inden for de første to behandlingscyklusser, hvoraf størstedelen af responserne (64 ud af 81) opstod inden for den første behandlingscyklus. I populationen af ældre (≥ 65 år) opnåede 11 ud af 25 patienter (44,0 %) CR/CRh* inden for de første to behandlingscyklusser (se pkt. 4.8 vedrørende sikkerheden hos ældre patienter). Fire patienter opnåede CR i cyklusser med konsolidationsbehandling, hvilket gav en kumulativ CR-rate på 35,4 % (67/189; 95 % CI: 28,6 % - 42,7 %). Toogtredive ud af 189 (17 %) patienter gennemgik allogen HSCT med CR/CRh* induceret med BLINCYTO (se tabel 8).

Tabel 8. Effekteresultater hos patienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL (MT103-211)

	N (%) N = 189	95 % CI
Komplet remission (CR) ¹ /komplet remission med delvis hæmatologisk genoprettelse (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 %]
Blastcellefri hypoplastisk eller aplastisk knoglemarv ³	17 (9,0 %)	[5,3 % - 14,0 %]
Delvis remission ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % - 6,1 %]
Recidivfri ⁵ overlevelse (RFS) for CR/CRh*	5,9 mdr.	[4,8 til 8,3 mdr.]
Samlet overlevelse	6,1 mdr.	[4,2 til 7,5 mdr.]

¹ CR blev defineret som ≤ 5 % af blastcellerne i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og komplet genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 100\ 000$ /mikroliter og absolutte neutrofilal [ANC] $> 1\ 000$ /mikroliter).

² CRh* blev defineret som ≤ 5 % af blastcellerne i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og delvis genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 50\ 000$ /mikroliter og ANC > 500 /mikroliter).

³ Blastcellefri hypoplastisk eller aplastisk knoglemarv blev defineret som blastceller i knoglemarv på ≤ 5 %, ingen tegn på sygdom, utilstrækkelig genoprettelse af perifere blodtal: trombocytter $\leq 50\ 000$ /mikroliter og/eller ANC ≤ 500 /mikroliter.

⁴ Delvis remission blev defineret som blastceller i knoglemarv på 6 % til 25 % med en reduktion på mindst 50 % i forhold til baseline.

⁵ Recidiv blev defineret som et hæmatologisk recidiv (blastceller i knoglemarv på over 5 % efter CR) eller et ekstramedullært recidiv.

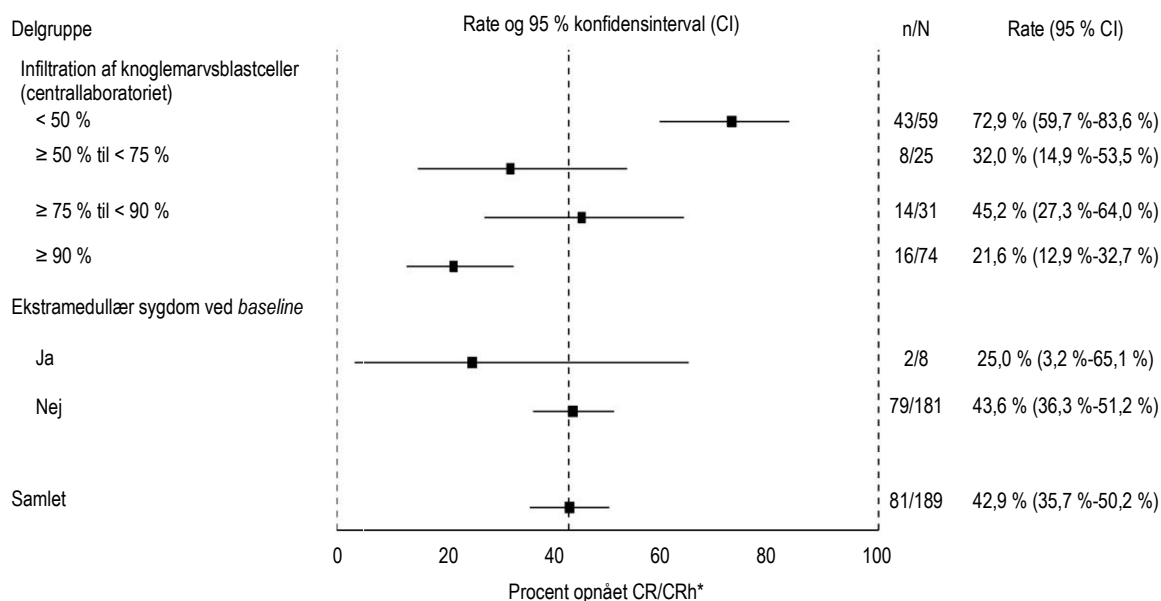
I en præspecificeret eksploratorisk analyse havde 60 ud af 73 MRD-evaluerbare patienter med CR/CRh* (82,2 %) også MRD-respons (defineret som MRD ved PCR-metode på $< 1 \times 10^{-4}$).

Patienter med tidligere allogen HSCT havde samme responsrater som patienter uden tidligere HSCT, ældre patienter havde samme responsrater som yngre patienter, og der blev ikke observeret nogen væsentlig forskel i remissionsraterne baseret på antal serier med tidligere salvage behandling.

Hos patienter med ekstramedullær sygdom uden for CNS/uden for testes (defineret som mindst 1 læsion på $\geq 1,5$ cm) ved screeningen (N = 8/189) var de kliniske responsrater (25 % [95 % CI: 3,2 - 65,1]) lavere end hos patienter uden tegn på ekstramedullær sygdom (N = 181, 43,6 % [95 % CI: 36,3 - 51,2]) (se figur 2).

Patienter med den største tumorbyrde, målt som procentdelen af blastceller i knoglemarv ved *baseline* (≥ 90 %), havde alligevel en klinisk relevant respons med en CR/CRh*-rate på 21,6 % (95 % CI: 12,9 - 32,7) (se figur 2). Patienter med lille tumorbyrde (< 50 %) reagerede bedst på behandling med BLINCYTO med en CR/CRh*-rate på 72,9 % (95 % CI: 59,7 - 83,6).

Figur 2. Forest plot af CR/CRh*-rate i de første 2 cyklusser i studie MT103-211 (primært analysesæt)



n = antal patienter, der opnåede CR eller CRh* i de første 2 behandlingscyklusser i den viste delgruppe.
N = antal patienter i alt i den viste delgruppe.

Der findes kun begrænsede data fra patienter med sent første recidiv af B-celleprækursor ALL, defineret som et recidiv, der forekommer mere end 12 måneder efter første remission eller mere end 12 måneder efter HSCT i den første remission. I kliniske fase II-studier opnåede 88,9 % (8/9) af patienterne med sent første recidiv (ifølge definitionerne i de enkelte studier) CR/CRh* inden for de første 2 behandlingscyklusser, hvoraf 62,5 % (6/9) opnåede MRD-respons, og 37,5 % (3/9) gennemgik allogene HSCT efter behandling med BLINCYTO. Den samlede medianoverlevelse (median-OS) var 17,7 måneder (95 % CI: 3,1 – kan ikke estimeres).

I det randomiserede, åbne fase III-multicenterstudie (TOWER) opnåede 70 % (7/10) af post-transplantationspatienter med sen første recidiv, som blev behandlet med BLINCYTO, CR/CRh* inden for de første 2 behandlingscyklusser sammenlignet med 20 % (1/5), der blev behandlet med SB kemoterapi. Halvtreds procent (5/10) sammenlignet med 0 % (0/5) opnåede MRD-respons, og 20 % (2/10) sammenlignet med 40 % (2/5) gennemgik allogene HSCT efter behandling. Median OS var 15,6 måneder (95 % CI: 5,5 – kan ikke estimeres) for BLINCYTO-gruppen og 5,3 måneder (95 % CI: 1,1 – kan ikke estimeres) for SB kemoterapi-gruppen.

Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL hos voksne patienter

BLINCYTOs sikkerhed og virkning blev evalueret i et åbent, enkeltarmet fase II-multicenterstudie (ALCANTARA). Egnede patienter var ≥ 18 år og havde Philadelphia-kromosom-positiv B-prækursor ALL: recidiveret eller refraktær over for mindst 1 andengenerations eller højere tyrosinkinasehæmmer (TKI) ELLER intolerant over for andengenerations TKI og intolerant eller refraktær over for imatinibmesylat.

BLINCYTO blev administreret som en kontinuerlig intravenøs infusion. I den første cyklus var initialdosen 9 mikrog/dag i uge 1 og derefter 28 mikrog/dag i de resterende 3 uger. Dosen på 28 mikrog/dag blev administreret i cyklus 2 og de efterfølgende cyklusser med start på dag 1 i hver cyklus. Dosisjustering var mulig i tilfælde af bivirkninger. Den behandlede population inkluderede 45 patienter, som fik mindst én infusion med BLINCYTO. Det gennemsnitlige antal behandlingscyklusser var 2,2 (se tabel 9 for patientdemografi og baseline-karakteristika).

Tabel 9. Demografi og baseline-karakteristika i fase II-studie (ALCANTARA)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 45)
Alder	
Median, år (min.; maks.)	55 (23; 78)
Gennemsnit, år (SD)	52,8 (15)
≥ 65 år og < 75 år, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 år, n (%)	2 (4,4)
Mænd, n (%)	24 (53,3)
Race, n (%)	
Asiatisk	1 (2,2)
Sort (eller afroamerikaner)	3 (6,7)
Andet	2 (4,4)
Hvid	39 (86,7)
Anamnese n (%)	
Tidligere TKI-behandling ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Tidligere salvage behandling	31 (61,9)
Tidligere allo-HSCT ^b	20 (44,4)
Knoglemarvsblastceller ^c , n (%)	
≥ 50 % til < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Antal patienter med svigt af ponatinib = 23 (51,1 %)

^b allo-HSCT = allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

^c centralt vurderet

Det primære endemål var CR/CRh*-raten inden for 2 cyklusser af behandling med BLINCYTO. Seksten ud af 45 (35,6 %) patienter opnåede CR/CRh* inden for de første 2 behandlingscyklusser. Af de 16 patienter med CR/CRh* i de første 2 cyklusser opnåede 12 af 14 (85,7 %) patienter med et CR og 2 af 2 (100 %) patienter med et CRh* også et komplet MRD-respons (se tabel 10).

To patienter opnåede CR i efterfølgende cyklusser, hvilket gav en kumulativ CR-rate på 35,6 % (16 ud af 45; 95 % CI: 21,9 – 51,2). Fem ud af 16 (31,3 %) patienter gennemgik allogen HSCT med CR/CRh* induceret med BLINCYTO.

Tabel 10. Effektræsultater hos patienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-positiv recidiveret eller refraktær B-celleprækursor akut lymfoblastær leukæmi (ALL) (ALCANTARA)

	N = 45
Komplet remission (CR) ^a /komplet remission med delvis hæmatologisk genoprettelse (CRh*) ^b , 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 ^c (uden CRh*), n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Blastcellefri hypoplastisk eller aplastisk knoglemarv (uden CRi) ^d , n (%) [95 % CI]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Delvis remission ^e , n (%) [95 % CI]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Komplet MRD-respons ^f , n (%), [95 % CI]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Median recidivfri ^g overlevelse (RFS) for CR/CRh* [95 % CI]	6,7 måneder [4,4 til NE ^h]
Median samlet overlevelse [95 % CI]	7,1 måneder [5,6 til NE ^h]

^a CR blev defineret som $\leq 5\%$ af blastcellerne i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og komplet genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 100\,000/\text{mikroliter}$ og absolutte neutrofilantal [ANC] $> 1\,000/\text{mikroliter}$).

^b CRh* blev defineret som $\leq 5\%$ af blastcellerne i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og delvis genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 50\,000/\text{mikroliter}$ og ANC $> 500/\text{mikroliter}$).

^c CRi (komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genoprettelse) blev defineret som $\leq 5\%$ blastceller i knoglemarv, ingen tegn på sygdom og ufuldstændig genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter $> 100\,000/\text{mikroliter}$ eller ANC $> 1\,000/\text{mikroliter}$).

^d Blastcellefri hypoplastisk eller aplastisk knoglemarv blev defineret som blastceller i knoglemarv på $\leq 5\%$, ingen tegn på sygdom, utilstrækkelig genoprettelse af perifere tal: trombocytter $\leq 50\,000/\text{mikroliter}$ og/eller ANC $\leq 500/\text{mikroliter}$.

^e Delvis remission blev defineret som blastceller i knoglemarv på 6 % til 25 % med en reduktion på mindst 50 % i forhold til *baseline*.

^f Komplet MRD-respons blev defineret som fravær af påviselig MRD bekræftet i en analyse med minimumssensitivitet på 10^{-4} .

^g Recidiv blev defineret som et hæmatologisk recidiv (blastceller i knoglemarv på over 5 % efter CR) eller et ekstramedullært recidiv.

^h NE = kan ikke estimeres.

Patienter med den største tumorbyrde, målt som procentdelen af blastceller i knoglemarv ved *baseline* ($\geq 50\%$), havde alligevel et klinisk relevant respons med en CR/CRh*-rate på 26,5% (95 % CI: 12,9 – 44,4). Patienter med lille tumorbyrde ($< 50\%$) reagerede bedst på behandling med BLINCYTO med en CR/CRh*-rate på 63,6 % (95 % CI: 30,8 – 89,1). Patienter med høje niveauer af perifere hvide blodlegemer ($\geq 3,0 \times 10^9/\text{l}$) havde en responsrate på 27,3 % (95 % CI: 10,7 – 50,2), mens procentdelen af respons for dem med lavere niveauer af hvide blodlegemer ($< 3,0 \times 10^9/\text{l}$) var 43,5 % (95 % CI: 23,2 – 65,5).

Behandlingsvirkninger hos evaluerbare undergrupper (f.eks. mutationsstatus, antal tidligere TKI'er, tidligere HSCT-status og recidiv uden tidligere HSCT) svarede generelt til resultaterne i den samlede population. Patienter med T315I-mutation, andre mutationer eller yderligere cytogene abnormiteter reagerede med en lignende rate sammenlignet med dem, der ikke havde disse mutationer eller abnormiteter.

MRD-positiv B-celleprækursor ALL

Sikkerheden og virkningen ved BLINCYTO hos voksne patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL blev undersøgt i et åbent fase II-multicenterstudie med en enkelt behandlingsarm (BLAST). Egnede patienter var ≥ 18 år og havde ikke tidligere HSCT, havde fået mindst 3 blokke af standard-ALL-induktionsbehandling, var i komplet hæmatologisk remission (defineret som $< 5\%$ blastceller i knoglemarv, absolut neutrofilantal $\geq 1\,000/\text{mikroliter}$, trombocytter $\geq 50\,000/\text{mikroliter}$ og hæmoglobinniveau $\geq 9\text{ g/dl}$) og havde molekylært svigt eller molekylært recidiv (defineret som MRD $\geq 10^{-3}$), se tabel 11. MRD-status ved screening blev fastlagt ud fra knoglemarvsaspirater ved brug af flowcytometri eller polymerasekædereaktion (PCR) med en minimumssensitivitet på 10^{-4} baseret på lokale evalueringer. Et centrallaboratorium bekræftede efterfølgende MRD-niveauer med PCR. Den endelige fortolkning af MRD-resultater fulgte retningslinjerne fra EuroMRD Consortium.

Tabel 11. Demografi og baseline-karakteristika i MRD-studie (BLAST)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 116)
Alder	
Median, år (min.; maks.)	45 (18; 76)
Gennemsnit, år (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 år, n (%)	15 (12,9)

Karakteristika	BLINCYTO (N = 116)
Mænd, n (%)	68 (58,6)
Race, n (%)	
Asiatisk	1 (0,9)
Andet (blandet)	1 (0,9)
Hvid	102 (87,9)
Ukendt	12 (10,3)
Recidivhistorik, n (%)	
Patienter i 1. CR	75 (64,7)
Patienter i 2. CR	39 (33,6)
Patienter i 3. CR	2 (1,7)
MRD-niveau ved <i>baseline</i> *, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ og < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ og $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ og $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Under nedre grænse for kvantificering	5 (4,3)
Ukendt	2 (1,7)

* Centralt vurderet i analyse med en minimumssensitivitet på 10^{-4}

BLINCYTO blev administreret som en kontinuerlig intravenøs infusion. Patienterne fik BLINCYTO med en konstant dosis på 15 mikrog/m²/dag (svarende til den anbefalede dosis på 28 mikrog/dag) i alle behandlingscykluser. Patienterne fik op til 4 behandlingscykluser. Justering af dosis var muligt i tilfælde af bivirkninger. Den behandlede population inkluderede 116 patienter, som fik mindst én infusion af BLINCYTO. Det gennemsnitlige antal gennemførte cykluser var 1,8 (interval: 1 til 4).

Det primære endemål var andelen af patienter, som opnåede komplet MRD-respons inden for én cyklus af BLINCYTO-behandling. Otteogfirs ud af 113 (77,9 %) evaluerbare patienter opnåede komplet MRD-respons efter én cyklus af behandling; se tabel 12. To patienter opnåede komplet MRD-respons med 1 yderligere cyklus af BLINCYTO. MRD-responsraterne i undergrupper efter alder og MRD-niveau ved *baseline* svarede til resultaterne for den samlede population. RFS hos patienter med Philadelphia-kromosom-negativ B-celleprækursor ALL ved 18 måneder censureret ved HSCT eller post-BLINCYTO kemoterapi var 54 % (33 %, 70 %). RFS ved 18 måneder ikke-censureret ved HSCT eller post-BLINCYTO kemoterapi var 53 % (44 %, 62 %).

Tabel 12. Effektræsultater hos patienter ≥ 18 år med MRD-positiv B-celleprækursor ALL (BLAST)

Komplet MRD-respons ^a , n/N (%), [95 % CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1-85,1]
≥ 65 år	12/15 (80,0) [51,9-95,7]
Patienter i 1. CR	60/73 (82,2) [71,5-90,2]
Patienter i 2. CR	27/38 (71,1) [54,1-84,6]
Patienter i 3. CR	1/2 (50,0) [1,3-98,7]
Varighed af komplet MRD-respons [95% CI]	17,3 måneder [12,6-23,3]

^a Komplet MRD-respons blev defineret som fravær af påviselig MRD bekræftet i en analyse med minimumssensitivitet på 10^{-4} .

^b Et hundrede og tretten patienter (97,4 %; 113/116) blev inkluderet i det fulde analysesæt for det primære endemål.

B-celleprækursor ALL i konsolideringsfasen

BLINCYTOs virkning i konsolideringsfasen af behandling af B-celleprækursor ALL hos voksne og pædiatriske patienter blev undersøgt i Studie E1910 og Studie 20120215. Effektræsultaterne fra Studie E1910 er beskrevet herunder, og studierne med pædiatriske og unge voksne patienter er beskrevet i afsnittet om den pædiatriske population.

I Studie E1910 (20129152) blev BLINCYTOs sikkerhed og virkning undersøgt i et randomiseret, kontrolleret fase III-studie med voksne patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom-negativ B-celleprækursor ALL. Patienter, der kunne deltage i studiet, fik induktionskemoterapi. Efter induktion fortsatte de patienter, der var i hæmatologisk komplet remission (CR) eller CR med ufuldstændig genoprettelse af perifere blodtal (CRi), i studiet og fik intensiveringskemoterapi. Efter intensiveringskemoterapi blev 286 patienter randomiseret eller tildelt til at få BLINCYTO skiftevis med konsolideringskemoterapi (n = 152) eller standardbehandling (SB) med konsolideringskemoterapi alene (n = 134). De kemoterapiregimer, der blev anvendt i Studie E1910, var baseret på protokollen UKALL12/ECOG2993. Patienterne i begge arme fik vedligeholdelsesbehandling, med en samlet varighed af behandlingen på 2,5 år efter påbegyndelse af intensiveringen. Randomiseringen blev inddelt efter MRD-status (hvor MRD-negativ var defineret som $< 1 \times 10^{-4}$), alder (< 55 år vs. ≥ 55 år), CD20-status, brug af rituximab og hensigt om at få allogen stamcelletransplantation (SCT).

Studiebehandlingen i BLINCYTO-armen bestod af 4 cyklusser med blinatumomab og 4 cyklusser med kemoterapi i følgende rækkefølge. Den omfattede 2 cyklusser med BLINCYTO (hver cyklus bestod af 28 mikrog/dag BLINCYTO administreret som kontinuerlig intravenøs infusion i 28 dage, med et 14 dages behandlingsfrit interval mellem cyklusserne) efterfulgt af 3 cyklusser med konsolideringskemoterapi, en tredje cyklus med BLINCYTO efterfulgt af endnu en cyklus med konsolideringskemoterapi og derefter en fjerde cyklus med BLINCYTO. I en *posthoc*-analyse af patienter, som ikke fik HSCT, blev der observeret numerisk større OS hos patienter, som fik 4 cyklusser vs. 1-2 cyklusser af BLINCYTO i frontlinjekonsolidering. Patienterne fik i gennemsnit 3,04 cyklusser med BLINCYTO. Hvis en patient fortsatte til allogen SCT, blev der kraftigt tilskyndet til, at de patienter, der var blevet randomiseret til at få blinatumomab, fik begge cyklusser med blinatumomab-behandling, før de fortsatte til allogen SCT. SB-armen i studiet bestod af 4 cyklusser med konsolideringskemoterapi. Patienterne i begge arme fik det samme antal cyklusser og doser af konsolideringskemoterapi. De patienter, der var blevet randomiseret til SB-armen, kunne fortsætte direkte til allogen SCT eller til konsolideringskemoterapi.

Baseline-demografi og -karakteristika var ens mellem behandlingsarmene. Der er oplysninger om demografi og karakteristika i tabel 13.

Tabel 13. Demografi og karakteristika (E1910)

Karakteristika	BLINCYTO-armen (N = 152)		SB-armen ^a (N = 134)	
	MRD-positiv (N = 40)	MRD-negativ (N = 112)	MRD-positiv (N = 22)	MRD-negativ (N = 112)
Alder				
Gennemsnit, år (min.; maks.)	49,6 (30; 69)		50,2 (30; 70)	
Mænd, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Race, n (%)				
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiatisk	4 (2,6)		2 (1,5)	
Sort (eller afroamerikaner)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Latinamerikaner	21 (13,8)		15 (11,2)	
Indfødt fra Hawaii eller anden Stillehavsøboer	1 (0,7)		0 (0,0)	
Hvid	117 (77,0)		110 (82,1)	
Fik allogen SCT ^b , n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	

Karakteristika	BLINCYTO-armen (N = 152)		SB-armen ^a (N = 134)	
	MRD-positiv (N = 40)	MRD-negativ (N = 112)	MRD-positiv (N = 22)	MRD-negativ (N = 112)
Gennemsnitligt antal BLINCYTO-cykklusser hos patienter, der fik allogen SCT ^b , n (cyklusser)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Gennemsnitligt antal BLINCYTO-cykklusser hos patienter, der ikke fik allogen SCT ^b , n (cyklusser)	21 (2,90)	89 (3,30)		

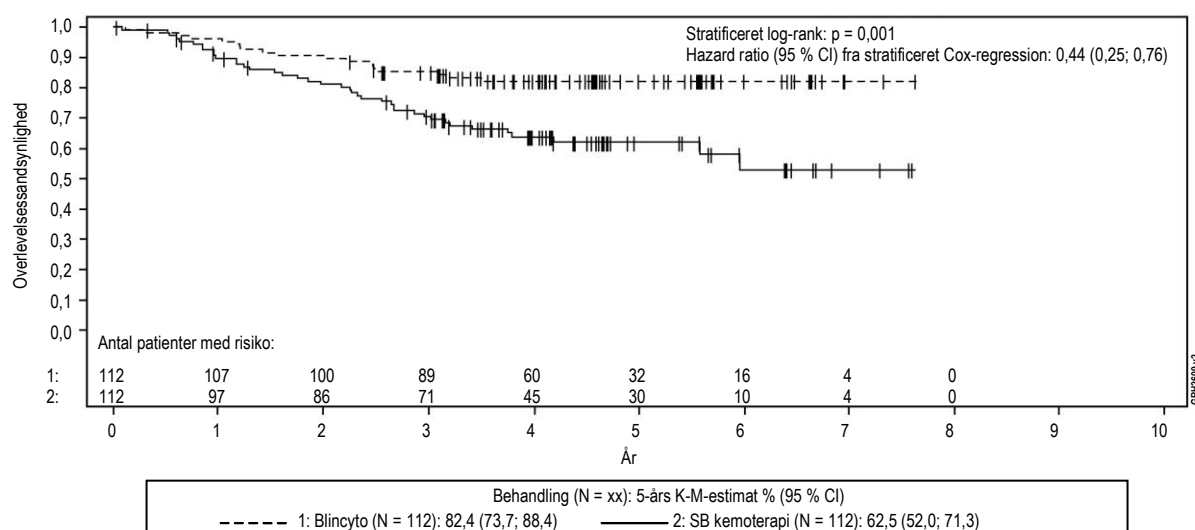
^a SB = standardbehandling.

^b allogen SCT = allogen stamcelletransplantation.

Det primære endemål var samlet overlevelse (OS) hos patienter, der var MRD-negative. Sekundære endemål omfattede recidivfri overlevelse (RFS) hos patienter, der var MRD-negative, OS og RFS hos patienter, der var MRD-positive.

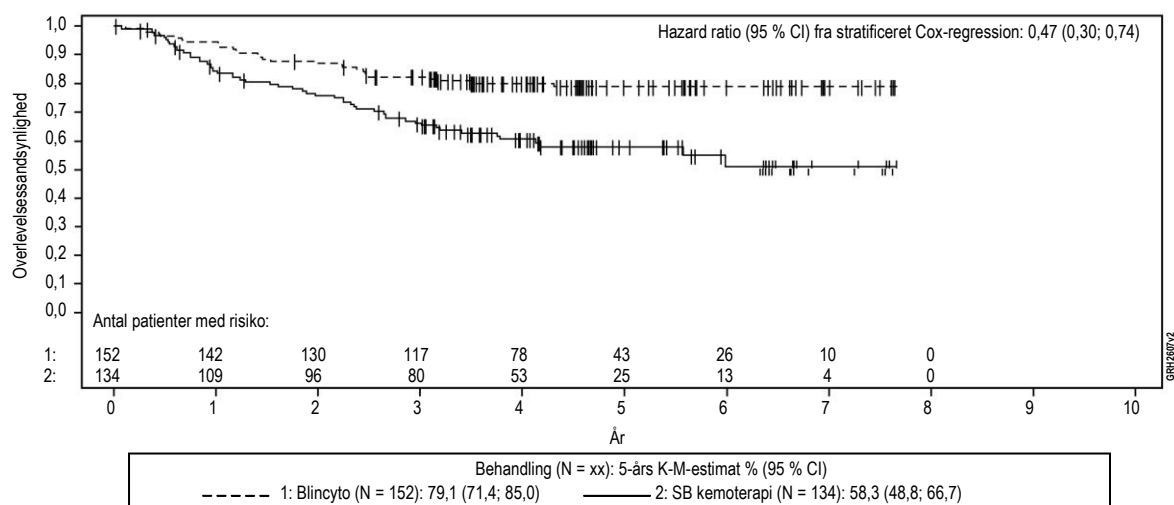
Studiet påviste forbedring i OS og RFS. Stratificeret hazard ratio og Kaplan-Meier-estimer for OS og RFS hos patienter, som var MRD-negative, patienter, som var MRD-positive, og alle patienter kombineret uanset MRD-status er vist i tabel 14. Kaplan-Meier-plot for OS hos patienter, som var MRD-negative, er vist i figur 3. Kaplan-Meier-plot for OS hos alle patienter kombineret uanset MRD-status er vist i figur 4.

Figur 3. Kaplan-Meier for samlet overlevelse hos patienter, som var MRD-negative ved randomiseringen (forud for påbegyndelse af konsolidering) (E1910)



SB = standardbehandling, K-M = Kaplan-Meier, CI = konfidensinterval, N = antal patienter i analysesættet, censur angivet med lodret streg.

Figur 4. Kaplan-Meier for samlet overlevelse hos kombinationen af patienter, som var MRD-positive og MRD-negative ved randomiseringen (forud for påbegyndelse af konsolidering) (E1910)



SB = standardbehandling, K-M = Kaplan-Meier, CI = konfidensinterval, N = antal patienter i analysesættet, censur angivet med lodret streg.

Tabel 14. Samlet overlevelse og recidivfri overlevelse hos MRD-negative og MRD-positive patienter (E1910)

	BLINCYTO- armen	SB-armen
MRD-negativ		
Antal patienter	112	112
Median opfølgningstid (år) ^{a, b}	4,5	4,5
Samlet overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % CI]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Hazard ratio [95 % CI] ^c	0,44 [0,25; 0,76]	
p-værdi	0,003	
Recidivfri overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % CI]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Hazard ratio [95 % CI] ^d	0,53 [0,32; 0,88]	
MRD-positiv		
Antal patienter	40	22
Median opfølgningstid (år) ^{e, b}	4,6	5,0
Samlet overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % CI]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Hazard ratio [95 % CI] ^f	0,40 [0,14; 1,12]	
Recidivfri overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % CI]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Hazard ratio [95 % CI] ^g	0,37 [0,13; 1,03]	

	BLINCYTO- armen	SB-armen
Kombination af MRD-negativ og MRD-positiv		
Antal patienter	152	134
Median opfølgningstid (år) ^{a, b, c}	4,5	4,5
Samlet overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % CI]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Hazard ratio [95 % CI] ^f	0,47 [0,30; 0,74]	
Recidivfri overlevelse		
5-års Kaplan-Meier-estimat (%) [95 % CI]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Hazard ratio [95 % CI] ^g	0,53 [0,35; 0,81]	

Det fulde analysesæt omfatter alle randomiserede eller tildelte patienter, som blev bedømt at være MRD-negative eller MRD-positive centralt efter induktions- og intensiveringskemoterapi. CI = konfidensinterval. Recidivfri overlevelse (RFS) er beregnet fra tidspunktet for randomisering eller registrering til recidiv eller dødsfald uanset årsag. Samlet overlevelse (OS) er beregnet fra tidspunktet for randomisering eller registrering til dødsfald uanset årsag.

MRD-positiv er defineret som MRD-værdi $\geq 1 \times 10^{-4}$, og MRD-negativ er defineret som MRD-værdi $< 1 \times 10^{-4}$.

^a År er beregnet som antal dage fra datoen for randomisering til datoen for hændelsen/censur divideret med 365,25.

^b Tid til censur måler opfølgningstid beregnet ved at reverttere statusindikatoren for censur og hændelse.

^c Hazard ratio-estimer er indhentet fra en stratificeret Cox-regressionsmodel. En hazard ratio $< 1,0$ indikerer en lavere gennemsnitlig dødsrate og en længere overlevelse for patienter i BLINCYTO-armen i forhold til patienter i SB-armen.

^d Hazard ratio-estimer er indhentet fra en stratificeret Cox-regressionsmodel. En hazard ratio $< 1,0$ indikerer en lavere gennemsnitlig hændelsesrate og en længere recidivfri overlevelse for patienter i BLINCYTO-armen i forhold til patienter i SB-armen.

^e År er beregnet som antal dage fra datoen for randomisering eller registrering til datoen for hændelsen/censur divideret med 365,25.

^f Hazard ratio-estimer er indhentet fra en stratificeret Cox proportionel hazardsmodel. En hazard ratio $< 1,0$ indikerer en lavere gennemsnitlig dødsrate og en længere overlevelse for patienter i BLINCYTO-armen i forhold til patienter i SB-armen.

^g Hazard ratio-estimer er indhentet fra en stratificeret Cox proportionel hazardsmodel. En hazard ratio $< 1,0$ indikerer en lavere gennemsnitlig hændelsesrate og en længere recidivfri overlevelse for patienter i BLINCYTO-armen i forhold til patienter i SB-armen.

Pædiatrisk population

BLINCYTOs sikkerhed og virkning er blevet fastlagt hos pædiatriske patienter med Philadelphia-kromosom-negativ recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL i to åbne studier: et enkeltarmet fase I/II-studie (MT103-205) og et randomiseret, kontrolleret fase III-studie (20120215).

BLINCYTOs sikkerhed og virkning blev sammenlignet med standardkonsolideringsbehandling (SB) med kemoterapi i et randomiseret, kontrolleret, åbent multicenterstudie (20120215). Egnede patienter var mellem 28 dage og 18 år og havde højrisiko første recidiv Philadelphia-kromosom-negativ B-celleprækursor ALL og havde < 25 % blastceller i knoglemarven. Højrisikopatienter blev defineret i henhold til IntReALL-kriterierne. Patienter med klinisk relevant patologi i CNS, som krævede behandling (f.eks. ustabil epilepsi), eller tegn på aktuel CNS-involvering af ALL var udelukket fra studiet. Patienterne blev indskrevet og randomiseret efter induktion og 2 blokke af konsolideringsbehandling med kemoterapi.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få BLINCYTO eller en tredje blok af SB-konsolideringskemoterapi (højrisikokonsolidering 3, HC3). Patienter i BLINCYTO-armen modtog én cyklus med BLINCYTO som en kontinuerlig intravenøs infusion med 15 mikrog/m²/dag over 4 uger (den maksimale daglige dosis måtte ikke overskride 28 mikrog/dag). Dosisjustering var mulig i tilfælde af bivirkninger. Randomiseringen var stratificeret efter alder (< 1 år, 1 til 9 år og > 9 år), status for knoglemarv fastlagt i slutningen af anden blok af konsolideringsbehandling med kemoterapi og MRD-status fastlagt ved afslutningen af induktion (blastceller < 5 % med MRD-niveau $< 10^{-3}$,

blastceller < 5 % med MRD-niveau $\geq 10^{-3}$ og blastceller ≥ 5 % og < 25 %). Demografi og baselinekarakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsarme (se tabel 15). Ingen af deltagerne havde tidligere HSCT.

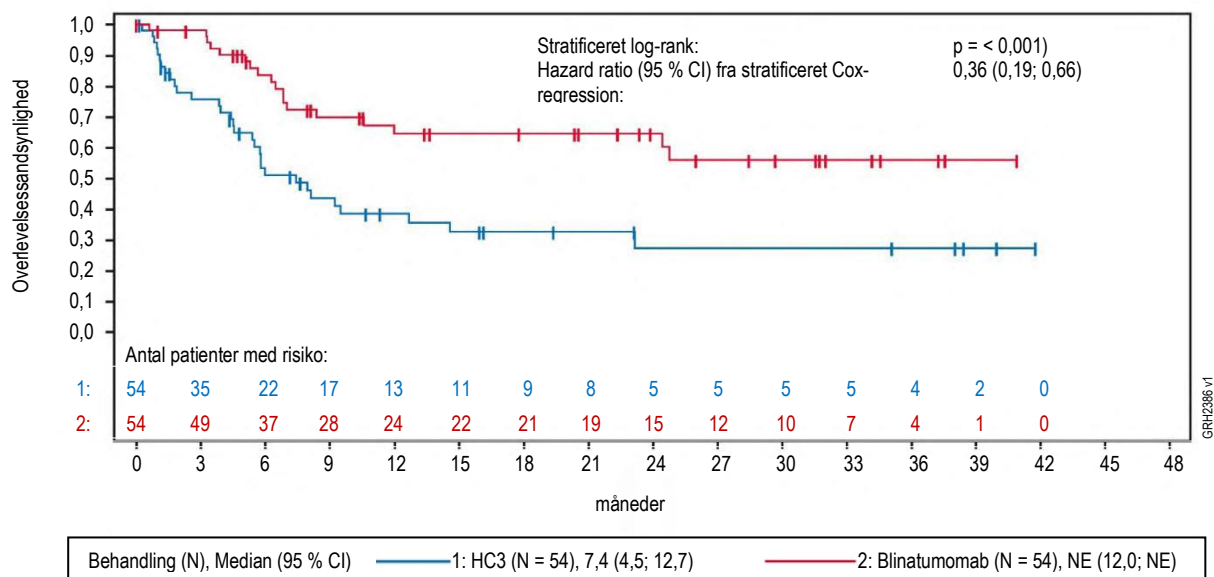
Tabel 15. Demografi og baselinekarakteristika i studie 20120215

Karakteristika	BLINCYTO (N = 54)	SB kemoterapi (N = 54)
Alder, n (%)		
< 1 år	0 (0,0)	0 (0,0)
1 til 9 år	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 til 18 år	15 (27,8)	16 (29,6)
Mænd, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Race, n (%)		
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisk	1 (1,9)	3 (5,6)
Sort (eller afroamerikaner)	0 (0,0)	3 (5,6)
Indfødt fra Hawaii eller anden Stillehavsøboer	0 (0,0)	0 (0,0)
Andet	3 (5,6)	5 (9,3)
Hvid	50 (92,6)	43 (79,6)
Forekomst og type af eventuel genfejl n (%)		
Nej	34 (63,0)	29 (53,7)
Ja	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidi	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidi	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL-omarrangeret	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)
Andet	9 (16,7)	10 (18,5)
Ekstramedullær sygdom ved recidiv, n (%)		
Nej	44 (81,5)	40 (74,1)
Ja	10 (18,5)	14 (25,9)
Cytomorfologi, n (%)		
Blastceller < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastceller ≥ 5 % og < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastceller ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Ikke evaluerbar	0 (0,0)	1 (1,9)
MRD PCR-værdi, n (%)		
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10^{-4}	20 (37,0)	22 (40,7)
Tid fra første diagnose til recidiv (måned), n (%)		
< 18 måneder	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 måneder og ≤ 30 måneder	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 måneder	3 (5,6)	4 (7,4)

N = antal patienter i analysesættet, n = antal patienter med observerede data, MRD = minimal residual sygdom, PCR = polymerasekædereaktion.

Det primære endemål var hændelsesfri overlevelse (EFS). Studiet viste statistisk signifikant forbedring i EFS for patienter behandlet med BLINCYTO sammenlignet med SB-konsolideringskemoterapi. Behandlingsvirkninger hos undergrupper (f.eks. alder, tumorbyrde/MRD-status, tid fra første diagnose til recidiv) svarede generelt til resultaterne i den samlede population. Se figur 5 og tabel 16 for effektresultater fra den primære analyse af studie 20120215.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurve over hændelsesfri overlevelse



CI = konfidensinterval, HC3 = højrisikokonsolidering 3, N = antal patienter i analysesættet, NE = ikke evaluerbar.

Tabel 16. Effekteresultater hos pædiatriske patienter med højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	SB kemoterapi (N = 54)
Hændelsesfri overlevelse ^a		
Hændelser (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Median, måneder [95 % CI]	NE ^b [12,0; NE ^b]	7,4 [4,5; 12,7]
Hazard ratio [95 % CI] ^c	0,36 [0,19; 0,66]	
p-værdi ^d	< 0,001	
Samlet overlevelse		
Antal døde (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-mdr.'s estimat (%) [95 % CI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
Hazard ratio [95 % CI] ^{c,d}	0,43 [0,18; 1,01]	
p-værdi ^{e,f}	0,047	
MRD respons ^g		
Antal MRD-respons, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % CI]	[77,8; 96,6]	[39,2; 68,6]
p-værdi ^{f,i}	< 0,001	

Bemærk: Effekteresultater fra primær analyse (datagrænse pr. 17. juli 2019).

^a EFS-tid blev beregnet ud fra tidspunkt for randomisering indtil dato for recidiv eller tumorbyrde på $\geq 5\%$ og $< 25\%$ blastceller efter at have opnået komplet remission (CR), manglende opnåelse af CR ved behandlingsafslutning, sekundær malignitet eller død som følge af enhver årsag, alt efter hvad der indtræder først.

^b NE = kan ikke estimeres.

^c Baseret på stratificeret Cox-model.

^d Den opdaterede hazard ratio for OS (datagrænse pr. 14. september 2020) var 0,33 (95 % CI: 0,15 til 0,72).

^e P-værdien blev udledt ved hjælp af en stratificeret log-rank-test.

^f Endemål blev ikke formelt testet. P-værdien blev ikke justeret for multiplicitet.

^g MRD-respons (MRD: minimal residual sygdom) blev defineret som MRD målt ved PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: antal patienter, som opnåede MRD-respons efter en baseline MRD $\geq 10^{-4}$ eller $< 10^{-4}$; n2: antal undersøgte patienter.

ⁱ P-værdien blev udledt ved hjælp af Cochran Mantel Haenszel-test.

Den samlede medianopfølgningstid for EFS var 51,9 måneder (95 % CI: 47,2; 62,1). Hos patienter, som fik SB-konsolideringskemoterapi (HC3), var Kaplan-Meier-estimeringen af EFS ved 5 år 27,6 % (95 % CI: 16,2; 40,3) sammenlignet med 57,8 % (95 % CI: 42,5; 70,4) hos patienter, som fik BLINCYTO, og hazard ratio (95 % CI) var 0,35 (0,20; 0,61).

Medianopfølgningstiden for OS var 55,2 måneder for den samlede population og var ens mellem behandlingsarmene. Kaplan-Meier-estimeringen af OS ved 5 år var 41,4 % (95 % CI: 26,3 til 55,9) i kemoterapiarmen (HC3) og 78,4 % (95 % CI: 64,2 til 87,4) i BLINCYTO-armen, og hazard ratio (95 % CI) var 0,33 (0,16; 0,66). Mediantiden indtil transplantation var 1,7 måneder (interval: 1 til 4 måneder) i HC3-armen og 1,9 måneder (interval: 1 til 3 måneder) i BLINCYTO-armen.

En numerisk højere forekomst af alloHSCT efter baseline blev indberettet i BLINCYTO-armen sammenlignet med HC3-armen; 82,5 % af patienterne (47 af 57) i HC3-armen og 94,4 % af patienterne (51 af 54) i BLINCYTO-armen. I HC3-armen fik 39 af 57 patienter (68,4 %) en transplantation, mens de var i komplet remission, hvorimod 51 af 54 patienter (94,4 %) i BLINCYTO-armen fik en transplantation, mens de var i komplet remission.

På tidspunktet 100 dage efter transplantation nåede mortalitetsraterne 3,9 % (95 % CI: 1,0 til 14,8) i BLINCYTO-armen og 5,1 % (95 % CI: 1,3 til 19,0) i kemoterapiarmen (HC3). Kaplan-Meier-mediantiden til dødsfald var 1 558,0 dage i HC3-armen (95 % CI: 431,0 dage til NE) og blev ikke nået i blinatumomab (95 % CI: NE; NE).

BLINCYTOs sikkerhed og virkning blev også evalueret i et åbent, enkeltarmet multicenterstudie med 93 pædiatriske patienter med recideret eller refraktær B-celleprækursor ALL (anden eller senere knoglemarvsrecidiv efter allogen HSCT, eller refraktær i forhold til andre behandlinger, og med > 25 % blastceller i knoglemarv) (MT103-205). Studiet var opdelt i to dele: en dosisfastlæggelsesdel til bestemmelse af et passende doseringsregime, efterfulgt af en effektdel med en enkelt behandlingsarm, som anvendte dette doseringsregime.

BLINCYTO blev administreret som en kontinuerlig intravenøs infusion. I studiets dosisfastlæggelsesdel blev doser på op til 30 mikrog/m²/dag evalueret. Den anbefalede dosis for studiets dele til farmakokinetisk (PK) udbygning og undersøgelse af effekt blev bestemt til at være 5 mikrog/m²/dag på dag 1-7 og 15 mikrog/m²/dag på dag 8-28 i cyklus 1, og 15 mikrog/m²/dag på dag 1-28 i de efterfølgende cyklusser. Dosis kunne justeres i tilfælde af bivirkninger. Patienter, der responderede på BLINCYTO, men senere fik tilbagefald, havde mulighed for at blive genbehandlet med BLINCYTO.

Den behandlede population (i delene med dosisfastlæggelse, udbygning af farmakokinetik og undersøgelse af effekt) omfattede 70 patienter, som fik mindst 1 infusion af BLINCYTO med den anbefalede dosis. Det gennemsnitlige antal behandlingscyklusser var 1,5. De behandlede patienters mediane alder var 8 år (interval: 7 måneder til 17 år), 40 ud af 70 (57,1 %) havde fået allogen HSCT, inden de fik BLINCYTO, og 39 ud af 70 (55,7 %) havde refraktær sygdom. De fleste patienter havde en høj tumorbyrde (≥ 50 % leukæmiske blastceller i knoglemarv) ved baseline, med en median på 75,5 % knoglemarvsblastceller.

Tyve ud af 70 (28,6 %) patienter opnåede CR/CRh* inden for de første 2 behandlingscyklusser, og af disse forekom 17 ud af 20 (85 %) inden for den første behandlingscyklus. Fire patienter opnåede M1-knoglemarv, men opfyldt ikke kriterierne for genoprettelse af perifere blodtal for CR eller CRh*. Elleve af de 20 patienter (55 %), som opnåede CR/CRh*, fik en allogen HSCT. CR/CRh* for patienter under 2 år var 40,0 % (4/10), for patienter i alderen 2 til 6 år var den 30,0 % (6/20), og for patienter i alderen 7 til 17 år var den 25,0 % (10/40). Tre patienter < 1 år, som var refraktære over for tidligere behandling og ikke havde fået allo-HSCT, fik én cyklus med BLINCYTO med en dosis på 5-15 mikrog/m²/dag. Ingen af de 3 patienter < 1 år opnåede CR/CRh*, 1 patient havde progredierende sygdom (OS 2,3 måneder) og 2 var non-respondere (OS henholdsvis 1,1 måned og 8,7 måneder). Typen af bivirkninger, der blev observeret hos spædbørn, svarede til dem, der blev observeret i den generelle pædiatriske population. Effektsresultaterne findes i tabel 17.

Tabel 17. Effektræsultater hos patienter < 18 år med recideret eller refraktær B-celleprækursor ALL (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^{*b} , n (%) [95 % CI]	20 (28,6 %) [18,4 % – 40,6 %]
CR, n (%) [95 % CI]	11 (15,7 %) [8,1 % – 26,4 %]
CRh [*] , n (%) [95 % CI]	9 (12,9 %) [6,1 % – 23,0 %]
Komplet MRD-respons for CR/CRh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	11/20 (55,0 %) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	6/11 (54,5 %) [23,4 – 83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^d (%) [95 % CI]	5/9 (55,6 %) [21,2 – 86,3]
Median recidivfri ^e overlevelse (RFS) ^e for CR/CRh [*] [95 % CI]	6,8 måneder [2,2 til 12,0 måneder]
Median samlet overlevelse [95 % CI]	7,5 måneder [4,0 til 11,8 måneder]
100-dages mortalitet efter allo-HSCT ^f	
n/N (%), [95 % CI]	1/6 (16,7 %) [2,5 % – 72,7 %]

^a CR blev defineret som M1-marv (≤ 5 % blastceller i knoglemarv), ingen tegn på cirkulerende blastceller eller ekstramedullær sygdom og fuld genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter > 100 000/mikroliter og absolutte neutrofiler [ANC] > 1 000/mikroliter) samt intet recidiv inden for 28 dage.

^b CRh^{*} blev defineret som M1-marv (≤ 5 % af blastcellerne i knoglemarv), ingen tegn på cirkulerende blastceller eller ekstramedullær sygdom og delvis genoprettelse af perifere blodtal (trombocytter > 50 000/mikroliter og ANC > 500/mikroliter) samt intet recidiv inden for 28 dage.

^c Komplet MRD-respons: intet påviseligt signal for leukæmiske celler med enten PCR-metode eller flowcytometri.

^d n1: antallet af patienter, som opnåede MRD-respons og den tilhørende remissionsstatus; n2: antallet af patienter, som opnåede den tilhørende remissionsstatus. En CR/CRh^{*}-responder med manglende MRD-data blev anset som MRD-nonresponder.

^e Recidiv blev defineret som et hæmatologisk recidiv (blastceller i knoglemarv på over 25 % efter CR) eller et ekstramedullært recidiv.

^f Kun patienter med HSCT i CR/CRh^{*}-remission (uden anti-leukæmiske midler anvendt inden HSCT) er medtaget.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Blinatumomabs farmakokinetik forekommer at være lineær over et doseringsinterval på 5 til 90 mikrog/m²/dag (omtrent svarende til 9-162 mikrog/dag) hos voksne patienter. Efter kontinuerlig intravenøs infusion blev serumkoncentrationen ved steady state (C_{ss}) nået inden for 1 døgn og forblev stabil over tid. Stigningen i gennemsnitlige C_{ss}-værdier var omtrent proportionel med dosen inden for det afprøvede interval. Ved kliniske doser på 9 mikrog/dag og 28 mikrog/dag i behandlingen af recideret eller refraktær ALL var den gennemsnitlige (SD) C_{ss} henholdsvis 228 (356) pg/ml og 616 (537) pg/ml. Blinatumomabs farmakokinetik hos patienter med MRD-positiv B-celleprækursor ALL svarede til den hos patienter med recideret eller refraktær ALL. Blinatumomabs farmakokinetik i konsolideringsfasen hos voksne med B-celleprækursor ALL, herunder patienter med nydiagnosticeret ALL og første recidiv af ALL, svarede til den hos voksne patienter med recideret eller refraktær ALL.

Fordeling

Den estimerede gennemsnitlige (SD) distributionsvolumen, baseret på terminal fase (V_z), var 5,27 (4,37) l ved kontinuerlig intravenøs infusion af blinatumomab.

Biotransformation

Blinatumomabs metaboliseringsvej er ikke beskrevet. Blinatumomab forventes på samme måde som andre terapeutiske proteiner at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolske veje.

Elimination

Den estimerede gennemsnitlige (SD) systemiske clearance ved kontinuerlig intravenøs infusion til patienter, der fik blinatumomab i kliniske studier, var 3,10 (2,94) l/t. Den gennemsnitlige (SD)

halveringstid var 2,20 (1,34) timer. Ubetydelige mængder blinatumomab blev udskilt i urin ved de afprøvede kliniske doser.

Særlige populationer

Der blev ikke set nogen klinisk betydningsfulde forskelle i blinatumomabs farmakokinetik baseret på alder, køn, race, etnisk oprindelse, Philadelphia-kromosom-status eller let (total bilirubin \leq øvre grænse for normal [ULN] og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin $>$ $1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT). Legemsoverfladeareal (BSA) ($0,4$ til $2,9 \text{ m}^2$) har indflydelse på blinatumomabs farmakokinetik, hvilket understøtter BSA-baseret dosering hos patienter $< 45 \text{ kg}$.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier af blinatumomab hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetiske analyser viste en omtrent dobbelt forskel i den gennemsnitlige clearance af blinatumomab hos patienter med moderat nyredysfunktion og patienter med normal nyrefunktion. Da der dog blev observeret store forskelle mellem patienterne (en CV i % på op til 98,4 %), og clearanceværdierne hos patienter med nedsat nyrefunktion stort set var inden for det interval, der kan observeres hos patienter med normal nyrefunktion, forventes der ingen klinisk relevant indvirkning af nyrefunktion på de kliniske resultater. Indvirkningen af svært nedsat nyrefunktion på blinatumomabs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier med blinatumomab hos patienter med nedsat leverfunktion. Virkningen af leversvækkelse på blinatumomabs clearance blev undersøgt i farmakokinetiske populationsanalyser med patienter med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med normal leverfunktion baseret på kriterierne defineret af National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i blinatumomabs clearance mellem patienter med let og moderat nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Indvirkningen af svært nedsat leverfunktion på blinatumomabs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Pædiatrisk population

Blinatumomabs farmakokinetik forekommer at være lineær over et doseringsinterval på 5 til 30 mikrog/ m^2 /dag hos pædiatriske patienter. Med de anbefalede doser på 5 og 15 mikrog/ m^2 /dag til behandling af recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL var de gennemsnitlige (SD) værdier for steady state-koncentration (C_{ss}) henholdsvis 162 (179) og 533 (392) pg/ml. Estimeret gennemsnitlig (SD) distributionsvolumen (V_z), clearance (CL) og terminal halveringstid ($t_{1/2,z}$) var henholdsvis 4,14 (3,32) l/ m^2 , 1,65 (1,62) l/t/ m^2 og 2,14 (1,44) timer.

Blinatumomabs farmakokinetik i konsolideringsfasen hos pædiatriske patienter med B-celleprækursor ALL, herunder patienter med første recidiv af B-celleprækursor ALL, svarede til den hos pædiatriske patienter med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier af toksicitet efter gentagne doser, der blev gennemført med blinatumomab og det murine surrogat, viste de forventede farmakologiske virkninger (herunder frigivelse af cytokiner, fald i leukocyttal, depletering af B-celler, fald i T-celler, nedsat cellularitet i lymfoide væv). Disse ændringer forsvandt efter afbrydelse af behandlingen.

Der er ikke udført studier af reproduktionstoksiciteten af blinatumomab. I et studie af den embryo-føtal udviklingstoksicitet, der blev gennemført på mus, krydsede det murine surrogat placenta i begrænset udstrækning (fetal-til-maternel serumkoncentrationsratio < 1 %) og forårsagede ikke embryo-føtal toksicitet eller teratogenicitet. De forventede depletninger af B- og T-celler blev observeret hos drægtige mus, men de hæmatologiske virkninger blev ikke undersøgt på fostre. Der er ikke udført studier med undersøgelse af de behandlingsrelaterede virkninger på fertiliteten. Der var ingen virkninger på hanners eller hunners forplantningsorganer i toksicitetsstudier med det murine surrogat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Citronsyremonohydrat (E330)
Trehalosedihydrat
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

Opløsning (stabilisator)

Citronsyremonohydrat (E330)
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

5 år

Rekonstitueret opløsning

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved maksimalt 27 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme, medmindre den metode, der er anvendt til rekonstituering, udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis den ikke fortyndes straks, er opbevaringstid og -betingelser på brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning (klargjort infusionspose)

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 10 dage ved 2 °C – 8 °C eller 96 timer ved maksimalt 27 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør de klargjorte infusionsposer anvendes straks. Hvis de ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning på brugerens ansvar og bør ikke være

mere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Hætteglassene skal opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver BLINCYTO-pakning indeholder 1 hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og 1 hætteglas med opløsning (stabilisator):

- 38,5 mikrogram blinatumomab pulver i et hætteglas (type I-glas) med en prop (elastomer), forsegling (aluminium) og vippelåg og
- 10 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en prop (elastomer), forsegling (aluminium) og vippelåg

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Aseptisk klargøring

Aseptisk håndtering skal sikres, når infusionen klargøres. Klargøringen af BLINCYTO skal:

- udføres under aseptiske forhold af uddannet personale i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især hvad angår aseptisk tilberedning af parenterale produkter.
- foregå i et aftræksskab med laminar strømning eller et biologisk sikkerhedsskab med anvendelse af standardforholdsreglerne for sikker håndtering af intravenøse midler.

Det er meget vigtigt, at instruktionerne til klargøring og administration, der findes i dette afsnit, følges nøje for at forebygge medicineringsfejl (inklusive underdosering og overdosering).

Andre instruktioner

- BLINCYTO er kompatibelt med infusionsposser/pumpekassetter af polyolefin, non-di(2ethylhexyl)ftalat (non-DEHP) til PVC eller ethylvinylacetat (EVA).
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer efter afsluttet infusion.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

Disse materialer er også nødvendige, men følger **ikke** med i pakningen:

- Sterile engangssprøjter.
- 21-23 gauge kanyler (anbefales).
- Vand til injektionsvæsker.
- Infusionspose med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning;
 - For at minimere antallet af aseptiske overførsler bruges en 250 ml fyldt infusionspose. **Beregningerne af dosis af BLINCYTO er baseret på en sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.**
 - Brug kun infusionsposser/pumpekassetter af polyolefin, non-di(2ethylhexyl)ftalat (non-DEHP) til PVC eller ethylvinylacetat (EVA).
- Intravenøs slange af polyolefin, non-DEHP til PVC eller EVA med et sterilt, pyrogenfrit integreret 0,2 µm filter med lav proteinbinding.
 - Sørg for, at slangen er kompatibel med infusionspumpen.

Rekonstituer BLINCYTO med vand til injektionsvæsker. BLINCYTO-hætteglas må ikke rekonstitueres med opløsningen (stabilisatoren).

Brug kun opløsningen i posen med den ENDELIGE klargjorte BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, til at prime den intravenøse slange. Må ikke primes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Rekonstitution af BLINCYTO

1. Bestem hvor mange BLINCYTO hætteglas, der er brug for til en dosis, og infusionsvarighed.
2. Brug en sprøjte, rekonstituér hvert hætteglas med BLINCYTO pulver til koncentrat med anvendelse af 3 ml vand til injektionsvæsker. Led vandet langs siderne af BLINCYTO hætteglasset og ikke direkte på det frysetørrede pulver.
 - **BLINCYTO pulver til koncentrat må ikke rekonstitueres med opløsningen (stabilisatoren).**
 - Tilsætning af vand til injektionsvæsker i pulveret til koncentrat giver en samlet volumen på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-koncentration på 12,5 mikrog/ml.
3. Skvulp indholdet forsigtigt for at undgå dannelse af skum.
 - **Må ikke omrystes.**
4. Kontrollér den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning under rekonstitution og inden infusion. Den endelige opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.
 - **Må ikke bruges, hvis opløsningen er grumset eller har bundfældet sig.**

Klargøring af BLINCYTO infusionsposen

Kontrollér den ordinerede dosis og infusionsvarighed for hver infusionspose med BLINCYTO.

Forebyg fejl ved at **bruge de specifikke volumener, der beskrives i tabel 18 og 19, til klargøring af infusionsposen med BLINCYTO.**

- Tabel 18 for patienter, der vejer 45 kg eller derover
 - Tabel 19 for patienter, der vejer under 45 kg
1. Brug en infusionspose, der er fyldt med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som normalt indeholder en samlet volumen på 265 til 275 ml.
 2. Brug en sprøjte til overfladebehandling af infusionsposen og overfør 5,5 ml af opløsningen (stabilisatoren) aseptisk til infusionsposen. Bland posens indhold forsigtigt for at undgå dannelse af skum. Kassér den resterende opløsning (stabilisator).
 3. Overfør den påkrævede mængde rekonstitueret BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, aseptisk til infusionsposen, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og opløsningen (stabilisator), med anvendelse af en sprøjte. Bland posens indhold forsigtigt for at undgå dannelse af skum.
 - Se tabel 18 for patienter, der vejer 45 kg eller derover, for det specifikke volumen af rekonstitueret BLINCYTO.
 - Se tabel 19 for patienter, der vejer under 45 kg (dosis baseret på BSA), for det specifikke volumen af rekonstitueret BLINCYTO.
 - Kassér hætteglasset indeholdende eventuel ubrugt rekonstitueret opløsning med BLINCYTO.
 4. Sæt den intravenøse slange på infusionsposen med det sterile integrerede 0,2 mikron filter under aseptiske betingelser. Sørg for, at den intravenøse slange er kompatibel med infusionspumpen.
 5. Fjern luft fra infusionsposen. Dette er især vigtigt, hvis der bruges en transportabel infusionspumpe.
 6. **Prime kun den intravenøse infusionsslange med infusionsvæsken i posen med den ENDELIGE klargjorte BLINCYTO infusionsvæske, opløsning.**
 7. Opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C, hvis det ikke bruges med det samme.

Tabel 18. For patienter, der vejer 45 kg eller derover: volumener af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, stabilisator (opløsning) og rekonstitueret BLINCYTO, der skal tilsættes til infusionsposen

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)			250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)			5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusionsha- stighed	Rekonstitueret BLINCYTO	
			Volumen	Hætteglas
24 timer	9 mikrog/dag	10 ml/time	0,83 ml	1
	28 mikrog/dag	10 ml/time	2,6 ml	1
48 timer	9 mikrog/dag	5 ml/time	1,7 ml	1
	28 mikrog/dag	5 ml/time	5,2 ml	2
72 timer	9 mikrog/dag	3,3 ml/time	2,5 ml	1
	28 mikrog/dag	3,3 ml/time	8 ml	3
96 timer	9 mikrog/dag	2,5 ml/time	3,3 ml	2
	28 mikrog/dag	2,5 ml/time	10,7 ml	4

Tabel 19. For patienter, der vejer under 45 kg: volumener af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, opløsning (stabilisator) og rekonstitueret BLINCYTO, der skal tilsættes til infusionsposen

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglass
24 timer	5 mikrog/m ² /dag	10 ml/time	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 timer	15 mikrog/ m ² /dag	10 ml/time	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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
48 timer	5 mikrog/m ² /dag	5 ml/time	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 timer	15 mikrog/m ² /dag	5 ml/time	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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
72 timer	5 mikrog/m ² /dag	3,3 ml/time	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 timer	15 mikrog/m ² /dag	3,3 ml/time	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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
96 timer	5 mikrog/m ² /dag	2,5 ml/time	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 timer	15 mikrog/m ² /dag	2,5 ml/time	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 = legemsoverfladeareal

* Sikkerheden ved administration af BLINCYTO ved et BSA på under 0,4 m² er ikke blevet fastlagt.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1047/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. november 2015
Dato for seneste fornyelse: 9. marts 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af BLINCYTO i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Undervisningsprogrammet har til hensigt at informere om vigtige risici forbundet med BLINCYTO, såsom medicineringsfejl og neurologiske hændelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at nedenstående undervisningsmaterialer udleveres til alt sundhedspersonale og alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at ordinere, udlevere og anvende BLINCYTO, i hvert medlemsland, hvor BLINCYTO markedsføres:

- Undervisningsmateriale til læger
- Undervisningsmateriale til apotekspersonale
- Undervisningsmateriale til sygeplejersker
- Undervisningsmateriale til patienter/omsorgspersoner
- Patientkort

Undervisningsmaterialet til læger skal indeholde:

1. Et link til **produktresuméet** (SmPC)
2. **Vejledningen til læger** skal indeholde følgende nøgleelementer:
 - Bemærkninger om vigtigheden af at indberette lægemiddelbivirkninger
 - Vigtig information om behandling med BLINCYTO, administration og dosering, varighed af hospitalsindlæggelse, afbrydelse og/eller permanent seponering af behandlingen
 - Anmodning om udlevering af undervisningsmaterialer til apotekspersonale, sygeplejersker og patienter/omsorgspersoner
 - Anmodning om at rådgive patienten og udlevere undervisningsmaterialer til patienter/omsorgspersoner

Medicineringsfejl

- Vigtig information om medicineringsfejl, der er observeret med BLINCYTO

Neurologiske hændelser

- Vigtig information om neurologiske hændelser, der er observeret med BLINCYTO og behandling af neurotoksicitet
- Anbefaling af at monitorere patienterne for tegn og symptomer på neurotoksicitet

Rådgivning af patienter

- Vigtig besked, der skal formidles ved rådgivning af patienterne, dvs. anbefaling til patienterne:
 - om ikke at føre motorkøretøj, mens de får BLINCYTO
 - om, hvordan de reducerer risikoen for medicineringsfejl, når infusionspumpen anvendes
 - om at kontakte den behandlende læge/sygeplejerske, hvis de oplever neurologiske symptomer eller problemer med infusionspumpen

Undervisningsmaterialet til apotekspersonale skal indeholde:

1. Et link til **produktresuméet** (SmPC)
2. **Vejledningen til apotekspersonale**, der indeholder følgende nøgleelementer:
 - Bemærkninger om vigtigheden af at indberette lægemiddelbivirkninger
 - Vigtig information om medicineringsfejl, der er observeret med BLINCYTO og dosering af BLINCYTO
 - Vigtig information om procedurerne for rekonstitution og klargøring af BLINCYTO infusionsvæske til intravenøs administration under aseptiske betingelser og med anvendelse af aseptiske teknikker

Undervisningsmaterialet til sygeplejersker skal indeholde:

1. Et link til **produktresuméet** (SmPC)
2. **Vejledningen til sygeplejersker**, der indeholder følgende nøgleelementer:
 - Bemærkninger om vigtigheden af at indberette lægemiddelbivirkninger
 - Beskrivelse af administrationsprocedurerne specifikt for BLINCYTO
 - Vigtig information om neurologiske hændelser, monitoreringen af patienterne og håndtering af tidlige tegn og symptomer på neurologiske hændelser
 - Vigtig information om medicineringsfejl, der er observeret med BLINCYTO
 - Vigtig besked, der skal formidles ved rådgivning af patienterne, dvs. anbefaling til patienterne:
 - om ikke at føre motorkøretøj, mens de får BLINCYTO
 - om, hvordan de reducerer risikoen for medicineringsfejl, når infusionspumpen anvendes
 - om at kontakte den behandlende læge / sygeplejerske, hvis patienten oplever neurologiske symptomer eller problemer med infusionspumpen

Undervisningsmaterialet til patienten (inklusive omsorgspersoner) skal indeholde:

1. **Patientvejledningen**, der indeholder følgende nøgleelementer:
 - Bemærkninger om vigtigheden af at indberette lægemiddelbivirkninger
 - Beskrivelse af administrationsprocedurerne for BLINCYTO og af, hvordan man reducerer risikoen for medicineringsfejl, når infusionspumpen anvendes
 - Beskrivelse af de vigtigste tegn og/eller symptomer på neurologiske hændelser og af betydningen af, at den behandlende læge/sygeplejersken straks informeres, hvis der opstår symptomer
 - Anbefaling til patienterne om ikke at føre motorkøretøj, mens de får BLINCYTO
2. Et link til **indlægssedlen**

Patientkortet skal indeholde:

- En advarsel til det sundhedspersonale, der på et vilkårligt tidspunkt måtte behandle patienten (herunder akutte tilfælde), om, at patienten får BLINCYTO
- Kontaktoplysninger om den læge, der har ordineret BLINCYTO
- Dato for start af behandling med BLINCYTO
- Information om, hvornår lægen eller sygeplejersken skal kontaktes
- Bemærkninger om vigtigheden af at indberette lægemiddelbivirkninger

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): Studie 20150136: et observationsstudie af blinatumomabs sikkerhed og virkning, anvendelse og behandlingspraksisser*.	Q12025

* Studieprotokollen skal udarbejdes og præsenteres for PRAC til gennemgang inden for 2 måneder efter Europa-Kommissionens beslutning

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): Studie 20180130: et observationsstudie for yderligere at karakterisere den langsigtede sikkerhed af BLINCYTO, herunder udviklingsmæssige aspekter, HSCT og sekundær malignitet hos pædiatriske patienter med B-celleprækursor ALL, som er blevet behandlet med enten blinatumomab eller kemoterapi efterfulgt af transplantation.	Q42038

* Studieprotokollen skal udarbejdes og præsenteres for PRAC til gennemgang inden for 3 måneder efter Europa-Kommissionens beslutning.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning
blinatumomab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 38,5 mikrogram blinatumomab.
Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas 12,5 mikrogram/ml
blinatumomab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: citronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, lysinhydrochlorid, polysorbat 80 (E433) og
natriumhydroxid.
Opløsning (stabilisator): citronsyremonohydrat (E330), lysinhydrochlorid, polysorbat 80 (E433),
natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.
Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas med pulver.
1 hætteglas med opløsning (stabilisator). Tilsættes kun i posen med natriumchlorid.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1047/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

BLINCYTO 38,5 mikrog pulver til koncentrat
blinatumomab
i.v. efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED OPLØSNING (STABILISATOR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Opløsning (stabilisator).
BLINCYTO

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 ml

6. ANDET

Tilsættes kun i posen med natriumchlorid.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning blinatumomab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil desuden udlevere følgende undervisningsmateriale til dig:
 - Undervisningsbrochure til patienter og omsorgspersoner, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være bekendt med, før du får BLINCYTO og under behandlingen med BLINCYTO.
 - Patientkort med kontaktoplysninger på dit lægeteam og oplysninger om, hvornår du skal ringe til din læge eller sygeplejerske. Hav altid dette patientkort på dig.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge BLINCYTO
3. Sådan gives BLINCYTO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i BLINCYTO er blinatumomab. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes for antineoplastiske midler, som er rettede mod kræftceller.

BLINCYTO bruges til behandling af voksne, børn og unge voksne med akut lymfoblastisk leukæmi. Akut lymfoblastisk leukæmi er kræft i blodet, hvor en særlig type hvide blodlegemer, der kaldes for "B-lymfocytter", vokser ukontrollerbart. Dette lægemiddel virker ved at gøre dit immunsystem i stand til at angribe og ødelægge disse unormale hvide blodkræftceller. BLINCYTO anvendes, hvis akut lymfoblastisk leukæmi er vendt tilbage eller ikke har reageret på tidligere behandling (det kaldes recideret/refraktær akut lymfoblastisk leukæmi).

BLINCYTO anvendes også til voksne patienter med akut lymfoblastisk leukæmi, som stadig har et lille antal cancerceller tilbage efter tidligere behandling (det kaldes minimal residual sygdom).

BLINCYTO bruges også under konsolideringsbehandling. Konsolideringsbehandling ved akut lymfoblastisk leukæmi er en fase af behandlingen, der kommer efter den indledende fase af behandlingen. Formålet med denne fase er at sikre en yderligere fjernelse af eventuelle tilbageværende leukæmiceller, der måtte være til stede efter den første fase af behandlingen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge BLINCYTO

Brug ikke BLINCYTO

- hvis du er allergisk over for blinatumomab eller et af de øvrige indholdsstoffer i BLINCYTO (angivet i afsnit 6).
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger BLINCYTO, hvis en eller flere af advarslerne og forsigtighedsreglerne gør sig gældende for dig. BLINCYTO vil muligvis ikke være egnet til dig:

- Hvis du tidligere har haft neurologiske problemer, for eksempel rysten (tremor), abnorme fornemmelser, krampeanfald, hukommelsestab, forvirring, desorientering, tab af balance eller taleproblemer. Fortæl det til din læge, hvis du stadig har aktive neurologiske problemer eller tilstande. Hvis din leukæmi har spredt sig til din hjerne og/eller rygmarv, vil lægen muligvis være nødt til at behandle dette først, inden du kan starte i behandling med BLINCYTO. Din læge vil vurdere dit nervesystem og udføre nogle test, inden det besluttet, om du skal have BLINCYTO. Lægen vil muligvis skulle tage sig særligt af dig under din behandling med BLINCYTO.
- Hvis du har en aktiv infektion.
- Hvis du tidligere har haft en infusionsreaktion efter at have brugt BLINCYTO. Symptomerne kan være hvæsende vejrtrækning, rødmen, ansigtshævelse, vejrtrækningsbesvær, nedsat eller forhøjet blodtryk.
- Hvis du mener, du vil få brug for en eller flere vaccinationer inden for nærmeste fremtid. Det gælder også vaccinationer, der er nødvendige i forbindelse med udlandsrejser. Nogle vacciner må ikke gives inden for 2 uger inden, samtidig med eller i månederne efter din behandling med BLINCYTO. Lægen vil finde ud af, om du bør få vaccinationen.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af nedenstående reaktioner, mens du behandles med BLINCYTO, da sådanne reaktioner muligvis skal behandles, og din dosis justeres:

- Hvis du får krampeanfald, problemer med at tale eller sløret tale, du føler dig forvirret og desorienteret eller mister balancen.
- Hvis du får kulderystelser eller kuldegysninger eller du føler dig varm. Du skal tage din temperatur, da du kan have feber. Dette kan være symptomer på en infektion.
- Hvis du får en reaktion når som helst under infusionen, som kan være i form af svimmelhed, ørhed, kvalme, ansigtshævelse, vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning eller udslæt.
- Hvis du får kraftig og vedvarende mavepine med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig tilstand, der kaldes for pancreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).

Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med, om du får tegn og symptomer på disse reaktioner.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bliver gravid, mens du får BLINCYTO. Din læge vil tale med dig om forholdsregler for anvendelse af vaccinationer til dit barn.

Inden hver infusionscyklus af BLINCYTO vil du få lægemidler, der er med til at forebygge en potentielt livstruende komplikation, der hedder tumorlysesyndrom, og som skyldes kemiske forstyrrelser i blodet som følge af nedbrydningen af døende kræftceller. Du vil muligvis også få lægemidler, der nedsætter feber.

Under behandlingen, især i de første par dage efter starten af behandlingen, vil du muligvis opleve et kraftigt fald i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni), et kraftigt fald i antallet af hvide blodlegemer sammen med feber (febril neutropeni), stigninger i leverenzymen eller stigninger i urinsyre. Lægen vil regelmæssigt tage blodprøver for at kontrollere dine blodtal under behandling med BLINCYTO.

Børn og unge

Der er begrænset erfaring med BLINCYTO til behandling af børn under 1 år.

Brug af andre lægemidler sammen med BLINCYTO

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 48 timer efter den sidste behandling. Tal med lægen eller sygeplejersken om egnede præventionsformer.

Graviditet

Virkningerne af BLINCYTO på gravide kvinder kendes ikke, men baseret på BLINCYTOs virkningsmekanisme kan det skade det ufødte barn. Du må ikke bruge BLINCYTO under graviditet, medmindre din læge mener, at det er det bedst egnede lægemiddel til dig.

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med BLINCYTO. Din læge vil tale med dig om forholdsregler for anvendelse af vaccinationer til dit barn.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen og i mindst 48 timer efter din sidste behandling. Det er ukendt, om BLINCYTO udskilles i human mælk, men en risiko for det diende barn kan ikke udelukkes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lad være med at føre motorkøretøj, bruge kraftige maskiner eller engagere dig i farlige aktiviteter, mens du får BLINCYTO. BLINCYTO kan forårsage neurologiske problemer såsom svimmelhed, krampeanfald og forvirring samt koordinations- og balanceforstyrrelser.

BLINCYTO indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium i en 24 timers infusion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives BLINCYTO

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Du vil få BLINCYTO gennem en vene (intravenøst) kontinuerligt i 4 uger med anvendelse af en infusionspumpe (dette udgør 1 behandlingscyklus). Derefter får du en pause på 2 uger, hvor du ikke får nogen infusion. Dit infusionskateter vil være påsat hele tiden under forløbet af hver cyklus i behandlingen. Din læge vil bestemme, hvornår din infusionspose med BLINCYTO skal skiftes. Det kan være fra hver dag til hver fjerde dag. Infusionshastigheden kan være hurtigere eller langsommere, afhængigt af, hvor ofte posen skiftes.

Så længe vil du få behandling med BLINCYTO

BLINCYTO gives normalt i 2 behandlingscykluser, hvis du har recidiveret/refraktær akut lymfoblastisk leukæmi, eller i 1 behandlingscyklus, hvis du har minimal residual akut lymfoblastisk leukæmi. Hvis du reagerer på denne behandling, vil lægen muligvis beslutte, at du skal have op til yderligere 3 cyklusser.

Hvis du har akut lymfoblastisk leukæmi og får BLINCYTO som en del af konsolideringsbehandlingen, vil lægen bestemme, hvor mange cyklusser med BLINCYTO der skal gives.

Det antal behandlingscyklusser og den dosis, du vil få, afhænger af, hvor godt du tåler og reagerer på BLINCYTO. Din læge vil drøfte med dig, hvor længe behandlingen skal vare. Din behandling kan også blive afbrudt. Det afhænger af, hvor godt du tåler BLINCYTO.

Så længe skal du være indlagt

Hvis du har recidiveret/refraktær akut lymfoblastisk leukæmi, anbefales det, at du får de første 9 dages behandling og de første 2 dage efter den første cyklus på hospitalet eller en klinik under opsyn af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med anvendelse af kræftmedicin.

Hvis du har minimal residual akut lymfoblastisk leukæmi, anbefales det, at du er indlagt på hospitalet eller en klinik i de første 3 dage med behandling og i de første 2 dage af efterfølgende cyklusser under opsyn af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med anvendelse af kræftmedicin.

Hvis du har akut lymfoblastisk leukæmi og får BLINCYTO som en del af konsolideringsbehandlingen, anbefales det, at du får de første 3 dage i din første behandlingscyklus og de første 2 dage i din anden cyklus på hospitalet eller en klinik under opsyn af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med anvendelse af kræftmedicin.

Hvis du har eller har haft neurologiske problemer, anbefales det, at du får de første 14 dages behandling på hospitalet eller en klinik. Din læge vil tale med dig om, hvorvidt du kan fortsætte behandlingen derhjemme efter dit første ophold på hospitalet. Behandlingen kan omfatte, at en sygeplejerske skal skifte infusionsposen.

Så meget BLINCYTO vil du få

Hvis du har recidiveret/refraktær akut lymfoblastisk leukæmi, og din legemsvægt er 45 kg eller derover, er den anbefalede startdosis i den første cyklus 9 mikrogram om dagen i 1 uge. Derefter vil lægen muligvis beslutte at forhøje din dosis til 28 mikrogram om dagen i uge 2, 3 og 4 af behandlingen. Hvis lægen bestemmer, at du skal have flere cyklusser med BLINCYTO, vil din pumpe blive indstillet til at give dig en dosis på 28 mikrogram om dagen i alle efterfølgende behandlingscyklusser.

Hvis du vejer under 45 kg, vil den anbefalede startdosis i din første cyklus være baseret på din vægt og højde. I den første uge med behandling med BLINCYTO vil din pumpe blive indstillet til at give dig en dosis på 5 mikrogram/m²/dag. Din dosis forhøjes derefter, så du får 15 mikrogram/m²/dag i uge 2, 3 og 4, afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen med BLINCYTO. Hvis lægen bestemmer, at du skal have flere cyklusser med BLINCYTO, vil din pumpe blive indstillet til at give dig en dosis på 15 mikrogram/m²/dag i alle efterfølgende behandlingscyklusser. Du vil måske ikke kunne mærke forskel på den dosis, du får i den første uge af din første cyklus, og den højere dosis, du får i resten af den første cyklus og i de efterfølgende cyklusser.

Hvis du har minimal residual akut lymfoblastisk leukæmi, og du vejer 45 kg eller mere, vil din dosis af BLINCYTO være 28 mikrogram om dagen i alle behandlingscyklusser. Hvis du vejer under 45 kg, vil

pumpen blive indstillet til at give dig 15 mikrogram/m²/dag, baseret på din vægt og højde, i alle behandlingscyklusser.

Hvis du har akut lymfoblastisk leukæmi og får BLINCYTO som en del af konsolideringsbehandlingen, og du vejer 45 kg eller mere, vil din dosis af BLINCYTO være 28 mikrogram om dagen i alle behandlingscyklusser. Hvis du vejer under 45 kg, vil pumpen blive indstillet til at give dig 15 mikrogram/m²/dag, baseret på din vægt og højde, i alle behandlingscyklusser.

Lægemidler, der gives før hver cyklus af BLINCYTO

Du vil inden din behandling med BLINCYTO få andre lægemidler (præmedicinering), som skal forebygge infusionsreaktioner og andre mulige bivirkninger. Disse lægemidler kan blandt andet være kortikosteroider (fx dexamethason).

Før og under behandlingen med BLINCYTO vil du måske få kemoterapi som en såkaldt intratekal injektion (en indsprøjtning i det rum, der omgiver rygmarven og hjernen). Formålet med dette er at hjælpe med at forebygge, at den akutte lymfoblastiske leukæmi vender tilbage i centralnervesystemet. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål vedrørende din behandling.

Infusionskateter

Hvis du får anlagt et kateter til infusionen, er det meget vigtigt, at du holder området omkring kateteret rent. Ellers kan du få en infektion. Lægen eller sygeplejersken vil vise dig, hvordan du skal passe og pleje området omkring kateteret.

Infusionspumpe og intravenøs slange

Du må ikke justere indstillingerne på pumpen – heller ikke selvom der opstår et problem, eller pumpens alarm går i gang. Ændringer i pumpeindstillingerne kan betyde, at der gives en dosis, som er for høj eller for lav.

Kontakt straks din læge eller sygeplejersken, hvis:

- Der er et problem med pumpen, eller pumpens alarm går i gang.
- Infusionsposen tømmes før den planlagte udskiftning af posen.
- Infusionspumpen standser uventet. Du må ikke forsøge at genstarte pumpen.

Din læge eller sygeplejersken vil fortælle dig, hvordan du skal håndtere infusionspumpen i dagligdagen. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger eller en kombination af dem:

- kulderystelser, kuldegysninger, feber, hurtig hjerterytme, nedsat blodtryk, muskelømhed, træthed, hoste, vejrtrækningsbesvær, forvirring, rødmen, hævelse eller udflåd på det berørte område eller på stedet, hvor infusionsslangen sidder. Dette kan være tegn på en infektion
- neurologiske bivirkninger: rysten (tremor), forvirring, forstyrrelser i hjernefunktionen (encefalopati), problemer med at kommunikere (afasi), krampeanfald

- feber, hævelse, kulderystelser, nedsat eller forhøjet blodtryk og væske i lungerne, som kan blive alvorligt. Dette kan være tegn på det såkaldte cytokinfrigivelsessyndrom
- kraftig og vedvarende mavepine med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig tilstand, der kaldes for pancreatitis (betændelse i bugspytkirtlen)

Behandling med BLINCYTO kan forårsage et fald i niveauerne af bestemte hvide blodlegemer med eller uden samtidig feber (febril neutropeni eller neutropeni) eller kan føre til forhøjede niveauer i blodet af kalium, urinsyre og fosfat og nedsatte niveauer i blodet af calcium (tumorlysesyndrom). Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver under behandlingen med BLINCYTO.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme mere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner i blodet, blandt andet bakterie- eller virusinfektioner eller andre infektionstyper
- nedsatte niveauer af bestemte hvide blodlegemer med eller uden feber ([febril] neutropeni, leukopeni), nedsatte niveauer af røde blodlegemer, nedsatte blodpladeniveauer
- feber, hævelse, kulderystelser, nedsat eller forhøjet blodtryk og væske i lungerne, som kan blive alvorligt (cytokinfrigivelsessyndrom)
- søvnbesvær
- hovedpine, rysten (tremor)
- hurtig hjerterytme (takykardi)
- lavt blodtryk
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- hoste
- kvalme, diarré, opkastning, forstoppelse, mavesmerter
- udslæt
- rygsmerter, smerter i arme og ben
- feber (pyreksi), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals, der kan give problemer med at synke eller trække vejret (ødem), kulderystelser
- lave niveauer af antistoffer, der kaldes for "immunglobuliner", der hjælper immunsystemet med at bekæmpe infektioner
- forhøjede niveauer af leverenzymen (ALAT, ASAT, GGT)
- reaktioner i forbindelse med infusionen, som kan omfatte hvæsende vejrtrækning, rødmen, ansigtshævelse, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, forhøjet blodtryk

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- alvorlig infektion, der kan medføre organsvigt eller shock eller kan være fatal (sepsis)
- lungebetændelse (pneumoni)
- svampeinfektion
- forhøjede niveauer af hvide blodlegemer (leukocytose), nedsatte niveauer af bestemte hvide blodlegemer (lymfopeni)
- allergisk reaktion
- komplikationer efter kræftbehandlingen, der fører til forhøjede niveauer af kalium, urinsyre og fosfat og nedsatte niveauer af calcium (tumorlysesyndrom)
- forvirring, desorientering
- forstyrrelser i hjernefunktionen (encefalopati), for eksempel problemer med at kommunikere (afasi), prikken i huden (paræstesi), krampeanfald, problemer med at tænke eller bearbejde tanker, hukommelsesbesvær, problemer med at kontrollere bevægelser (ataksi)
- søvnighed (somnolens), følelsesløshed, svimmelhed
- nerveproblemer, der rammer hoved og nakke, såsom synsforstyrrelser, hængende øjenlåg og/eller hængende muskler i den ene side af ansigtet, problemer med at høre eller synke (sygdom i kranienerverne)
- hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær (dyspnø), stakåndethed (respirationsinsufficiens)

- rødme
- hoste med slim
- forhøjet mængde bilirubin i blodet
- knoglesmerter
- brystsmerter eller andre smerter
- høje niveauer af visse enzymer, blandt andet blodenzzymer
- vægtstigning

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- kraftig aktivering af hvide blodlegemer, der er forbundet med betændelse (hæmofagocytisk histiocytose)
- hævede lymfekirtler (lymfadenopati)
- feber, hævelse, kulderystelser, nedsat eller forhøjet blodtryk og væske i lungerne, som kan blive alvorligt og være fatalt (cytokinstorm)
- en tilstand, der får væske fra de små blodkar til at sive ind i kroppen (kapillær lækage-syndrom)
- talebesvær

Desuden forekom følgende bivirkninger oftere hos børn og unge:

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), nedsat antal blodplader (trombocytopeni), nedsat antal af visse hvide blodlegemer (leukopeni)
- feber (pyreksi)
- reaktioner i forbindelse med infusionen, som kan omfatte ansigtshævelse, lavt blodtryk, forhøjet blodtryk (infusionsrelateret reaktion)
- vægtstigning
- forhøjet blodtryk (hypertension)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

- Opbevares og transporteres i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret opløsning (BLINCYTO-opløsning):

- Ved opbevaring i køleskab skal den rekonstituerede opløsning bruges inden for 24 timer. Alternativt kan hætteglassene opbevares ved stuetemperatur (op til 27 °C) i op til 4 timer.

Fortyndet opløsning (klargjort infusionspose):

Hvis din infusionspose skiftes hjemme hos dig selv:

- Infusionsposerne med BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, vil ankomme i en speciel pakning med køleelementer.
 - Du må ikke åbne pakningen.

- Du skal opbevare pakningen ved stuetemperatur (op til 27 °C).
- Du må ikke opbevare pakningen i køleskabet eller fryseren.
- Sygeplejersken vil åbne pakningen, og infusionsposerne vil blive opbevaret i et køleskab indtil infusionen.
- Ved opbevaring i køleskab skal infusionsposerne bruges inden for 10 dage efter klargøring.
- Når opløsningen har opnået stuetemperatur (op til 27 °C), vil den blive givet som infusion inden for 96 timer.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BLINCYTO indeholder:

- Aktivt stof: blinatumomab. Hvert hætteglas med pulver indeholder 38,5 mikrogram blinatumomab. Rekonstitution med vand til injektionsvæsker giver en endelig koncentration af blinatumomab på 12,5 mikrogram/ml.
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: citronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, lysinhydrochlorid, polysorbat 80 (E433) og natriumhydroxid.
- Opløsningen (stabilisatoren) indeholder citronsyremonohydrat (E330), lysinhydrochlorid, polysorbat 80 (E433), natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

BLINCYTO er et pulver til koncentrat og opløsning til infusionsvæske, opløsning.

Hver BLINCYTO-pakning indeholder:

- 1 hætteglas, der indeholder et hvidt til *off-white* pulver.
- 1 hætteglas, der indeholder en farveløs til lysegul, klar opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, administreres som en kontinuerlig intravenøs infusion, der tilføres med en konstant flowhastighed med anvendelse af en infusionspumpe i et tidsrum på op til 96 timer.

Recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL

Anbefalet daglig dosis udregnes efter legemsvægt. Patienter, der vejer 45 kg eller derover, får en fast dosis, og for patienter, der vejer under 45 kg, udregnes dosis efter patientens legemsoverfladeareal (BSA). Se nedenstående tabel for den anbefalede daglige dosis for recidiveret eller refraktær B-celleprækursor ALL.

Legemsvægt	Cyklus 1			Efterfølgende cyklusser	
	Dag 1-7	Dag 8-28	Dag 29-42	Dag 1-28	Dag 29-42
Over eller lig med 45 kg (<i>fast dosis</i>)	9 mikrog/dag ved kontinuerlig infusion	28 mikrog/dag ved kontinuerlig infusion	14 dages behandlingsfrit interval	28 mikrog/dag ved kontinuerlig infusion	14 dages behandlingsfrit interval
Under 45 kg (<i>BSA-baseret dosis</i>)	5 mikrog/m ² /dag ved kontinuerlig infusion (<i>må ikke overskride 9 mikrog/dag</i>)	15 mikrog/m ² /dag ved kontinuerlig infusion (<i>må ikke overskride 28 mikrog/dag</i>)		15 mikrog/m ² /dag ved kontinuerlig infusion (<i>må ikke overskride 28 mikrog/dag</i>)	

Pædiatriske patienter med højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL kan få 1 cyklus af BLINCYTO-behandling efter induktion og 2 blokke af konsolideringsbehandling med kemoterapi. Se nedenstående tabel for den anbefalede daglige dosis efter legemsvægt for pædiatriske patienter med højrisiko første recidiv B-celleprækursor ALL efter induktion af kemoterapi.

Én konsolideringscyklus	Legemsvægt på 45 kg eller derover (<i>fast dosis</i>)	Legemsvægt under 45 kg (<i>BSA-baseret dosis</i>)
Dag 1-28	28 mikrog/dag	15 mikrog/m ² /dag (<i>må ikke overskride 28 mikrog/dag</i>)

MRD-positiv B-celleprækursor ALL

Anbefalet daglig dosis udregnes efter legemsvægt. Den anbefalede dosis af BLINCYTO i hver 4-ugers behandlingscyklus til patienter, der vejer 45 kg eller derover, er 28 mikrog/dag. Dosis til patienter, der

vejer under 45 kg, udregnes ud fra BSA. Den anbefalede dosis af BLINCYTO i hver 4-ugers behandlingscyklus er 15 mikrog/m²/dag.

B-celleprækursor ALL hos voksne i konsolideringsfasen

Anbefalet daglig dosis udregnes efter legemsvægt. Den anbefalede dosis af BLINCYTO i hver 4-ugers behandlingscyklus til patienter, der vejer 45 kg eller derover, er 28 mikrog/dag. Dosis til patienter, der vejer under 45 kg, udregnes ud fra BSA. Den anbefalede dosis af BLINCYTO i hver 4-ugers behandlingscyklus er 15 mikrog/m²/dag.

Startvolumen (270 ml) er mere end den volumen, der administreres til patienten (240 ml), for at tage højde for klargøringen af den intravenøse slange og for at sikre, at patienten får den fulde dosis af BLINCYTO.

Infunder klargjort endelig BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, i henhold til instruktionerne på apoteketiketten på den klargjorte pose med en af følgende konstante infusionshastigheder:

- En infusionshastighed på 10 ml/t i 24 timer
- En infusionshastighed på 5 ml/t i 48 timer
- En infusionshastighed på 3,3 ml/t i 72 timer
- En infusionshastighed på 2,5 ml/t i 96 timer

Valget af infusionsvarighed skal træffes af den behandlende læge under hensyntagen til, hvor ofte infusionsposen skal skiftes, og til patientens vægt. Den målsatte terapeutiske dosis BLINCYTO, der tilføres, er den samme.

Aseptisk klargøring

Aseptisk håndtering skal sikres, når infusionen klargøres. Klargøringen af BLINCYTO skal:

- udføres under aseptiske forhold af uddannet personale i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især hvad angår aseptisk tilberedning af parenterale produkter.
- foregå i et aftræksskab med laminar strømning eller et biologisk sikkerhedsskab med anvendelse af standardforholdsreglerne for sikker håndtering af intravenøse midler.

Det er meget vigtigt, at instruktionerne til klargøring og administration, der findes i dette afsnit, følges nøje for at forebygge medicineringsfejl (inklusive underdosering og overdosering).

Andre instruktioner

- BLINCYTO er kompatibelt med infusionsposer/pumpekassetter af polyolefin, non-di(2ethylhexyl)ftalat (non-DEHP) til PVC eller ethylvinylacetat (EVA).
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer efter afsluttet infusion.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

Disse materialer er også nødvendige, men følger **ikke** med i pakningen:

- Sterile engangssprøjter.
- 21-23 gauge kanyler (anbefales).
- Vand til injektionsvæsker.
- Infusionspose med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning;
 - For at minimere antallet af aseptiske overførsler bruges en 250 ml fyldt infusionspose. **Beregningerne af dosis af BLINCYTO er baseret på en sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.**
 - Brug kun infusionsposer/pumpekassetter af polyolefin, non-di(2ethylhexyl)ftalat (non-DEHP) til PVC eller ethylvinylacetat (EVA).

- Intravenøs slange af polyolefin, non-DEHP til PVC eller EVA med et sterilt, pyrogenfrit integreret 0,2 µm filter med lav proteinbinding.
 - Sørg for, at slangen er kompatibel med infusionspumpen.

Rekonstituer BLINCYTO med vand til injektionsvæsker. BLINCYTO-hætteglas må ikke rekonstitueres med opløsningen (stabilisatoren).

Brug kun opløsningen i posen med den ENDELIGE klargjorte BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, til at prime den intravenøse slange. Må ikke primes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Rekonstitution af BLINCYTO

1. Bestem hvor mange BLINCYTO hætteglas, der er brug for til en dosis, og infusionsvarighed.
2. Brug en sprøjte, rekonstituér hvert hætteglas med BLINCYTO pulver til koncentrat med anvendelse af 3 ml vand til injektionsvæsker. Led vandet langs siderne af BLINCYTO hætteglasset og ikke direkte på det frysetørrede pulver.
 - **BLINCYTO pulver til koncentrat må ikke rekonstitueres med opløsningen (stabilisatoren).**
 - Tilsætning af vand til injektionsvæsker i pulveret til koncentrat giver en samlet volumen på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-koncentration på 12,5 mikrog/ml.
3. Skvulp indholdet forsigtigt for at undgå dannelse af skum.
 - **Må ikke omrystes.**
4. Kontrollér den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning under rekonstitution og inden infusion. Den endelige opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.
 - **Må ikke bruges, hvis opløsningen er grumset eller har bundfældet sig.**

Klargøring af BLINCYTO infusionsposen

Kontrollér den ordinerede dosis og infusionsvarighed for hver infusionspose med BLINCYTO. Forebyg fejl ved at **bruge de specifikke volumener, der beskrives i tabel 1 og 2, til klargøring af infusionsposen med BLINCYTO.**

- Tabel 1 for patienter, der vejer 45 kg eller derover
 - Tabel 2 for patienter, der vejer under 45 kg
1. Brug en infusionspose, der er fyldt med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som normalt indeholder en samlet volumen på 265 til 275 ml.
 2. Brug en sprøjte til overfladebehandling af infusionsposen og overfør 5,5 ml af opløsningen (stabilisatoren) aseptisk til infusionsposen. Bland posens indhold forsigtigt for at undgå dannelse af skum. Kassér den resterende opløsning (stabilisator) i hætteglasset.
 3. Overfør den påkrævede mængde rekonstitueret BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, aseptisk til infusionsposen, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og opløsningen (stabilisator), med anvendelse af en sprøjte. Bland posens indhold forsigtigt for at undgå dannelse af skum.
 - Se tabel 1 for patienter, der vejer 45 kg eller derover, for det specifikke volumen af rekonstitueret BLINCYTO.
 - Se tabel 2 for patienter, der vejer under 45 kg (dosis baseret på BSA), for det specifikke volumen af rekonstitueret BLINCYTO.
 - Kassér hætteglasset indeholdende eventuel ubrugt rekonstitueret opløsning med BLINCYTO.
 4. Sæt den intravenøse slange på infusionsposen med det sterile integrerede 0,2 mikron filter under aseptiske betingelser. Sørg for, at den intravenøse slange er kompatibel med infusionspumpen.
 5. Fjern luft fra infusionsposen. Dette er især vigtigt, hvis der bruges en transportabel infusionspumpe.

6. **Prime kun den intravenøse infusionsslange med infusionsvæsken i posen med den ENDELIGE klargjorte BLINCYTO infusionsvæske, opløsning.**
7. Opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C, hvis det ikke bruges med det samme.

Tabel 1. For patienter, der vejer 45 kg eller derover: volumener af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, opløsning (stabilisator) og rekonstitueret BLINCYTO, der skal tilsættes til infusionsposen

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)			250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)			5,5 ml	
Infusionsvarighed	Dosis	Infusionshastighed	Rekonstitueret BLINCYTO	
			Volumen	Hætteglas
24 timer	9 mikrog/dag	10 ml/time	0,83 ml	1
	28 mikrog/dag	10 ml/time	2,6 ml	1
48 timer	9 mikrog/dag	5 ml/time	1,7 ml	1
	28 mikrog/dag	5 ml/time	5,2 ml	2
72 timer	9 mikrog/dag	3,3 ml/time	2,5 ml	1
	28 mikrog/dag	3,3 ml/time	8 ml	3
96 timer	9 mikrog/dag	2,5 ml/time	3,3 ml	2
	28 mikrog/dag	2,5 ml/time	10,7 ml	4

Tabel 2. For patienter, der vejer under 45 kg: volumener af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, opløsning (stabilisator) og rekonstitueret BLINCYTO, der skal tilsættes til infusionsposen

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
24 timer	5 mikrog/m ² /dag	10 ml/time	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 timer	15 mikrog/m ² /dag	10 ml/time	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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
48 timer	5 mikrog/m ² /dag	5 ml/time	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1
48 timer	15 mikrog/m ² /dag	5 ml/time	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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
72 timer	5 mikrog/m ² /dag	3,3 ml/time	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
72 timer	15 mikrog/m ² /dag	3,3 ml/time	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

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (startvolumen)				250 ml (sædvanlig ekstra volumen på 265 til 275 ml)	
Opløsning (stabilisator) (fast volumen for infusionsvarigheder på 24, 48, 72 og 96 timer)				5,5 ml	
Infusions- varighed	Dosis	Infusions- hastighed	BSA (m ²)*	Rekonstitueret BLINCYTO	
				Volumen	Hætteglas
96 timer	5 mikrog/m ² /dag	2,5 ml/time	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
			0,4 – 0,49	0,78 ml	1
96 timer	15 mikrog/m ² /dag	2,5 ml/time	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 = legemsoverfladeareal

* Sikkerheden ved administration af BLINCYTO ved et BSA på under 0,4 m² er ikke blevet fastlagt.

Se pkt. 4.2 i produktresuméet for instruktion til administration.

Administration

Vigtigt: Skyl ikke BLINCYTO-infusionsslangen, især ved skift af infusionsposen. Skylning ved skift af pose eller ved afslutning af infusionen kan medføre en for stor dosis og deraf følgende komplikationer. Ved administration via et venekateter med flere lumener skal BLINCYTO infunderes gennem en selvstændig åbning.

BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, administreres som en kontinuerlig intravenøs infusion, der tilføres med en konstant flowhastighed med anvendelse af en infusionspumpe i et tidsrum på op til 96 timer.

BLINCYTO infusionsvæske, opløsning, skal administreres med anvendelse af en intravenøs slange med et sterilt, pyrogenfrit 0,2 mikrometer integreret filter med lav proteinbinding.

Af hensyn til steriliteten skal infusionsposen udskiftes for mindst hver 96 timer af sundhedspersonalet.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Uåbnede hætteglas:

5 år (2 °C – 8 °C)

Rekonstitueret opløsning:

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved maksimalt 27 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme, medmindre den metode, der er anvendt til rekonstituering, udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis den ikke fortyndes straks, er opbevaringstid og -betingelser på brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning (klargjort infusionspose)

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 10 dage ved 2 °C – 8 °C eller 96 timer ved maksimalt 27 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør de klargjorte infusionsposer anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning brugerens ansvar og bør ikke være mere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.