

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 38,5 mikrogram blinatumomab.

Rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker gir en ferdig blinatumomab-konsentrasjon på 12,5 mikrogram/ml.

Blinatumomab er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

BLINCYTO pulver (pulver til konsentrat): Hvitt til off-white pulver.

Oppløsning til stabilisator: Fargeløs til svakt gul, klar væske med en pH på 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

BLINCYTO er indisert til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes under ledelse av og overvåkes av leger med erfaring innen behandling av hematologiske maligne sykdommer.

Ved oppstart anbefales sykehusinnleggelse minimum de første 9 dagene i første syklus, og de første 2 dagene i andre syklus.

Hos pasienter med tidligere eller eksisterende klinisk relevante patologiske tilstander i sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.4), anbefales sykehusinnleggelse minimum de første 14 dagene i den første syklusen. I den andre syklusen anbefales sykehusinnleggelse i minimum 2 dager og klinisk vurdering skal baseres på toleransen overfor BLINCYTO i den første syklusen. Det skal utvises forsiktighet da det er observert sen forekomst av de første nevrologiske hendelser i den andre syklusen.

Tilsyn av helsepersonell eller sykehusinnleggelse anbefales ved alle påfølgende syklusstarter og ved gjenopptatt behandling (f.eks. dersom behandlingen avbrytes i 4 timer eller mer).

Dosering

Pasientene kan få 2 behandlingssykluser. En enkelt behandlingssyklus er 4 uker med kontinuerlig infusjon. Mellom hver behandlingssyklus er det 2 behandlingsfrie uker.

Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon (CR/CRh*) etter 2 behandlingssykluser kan få opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling av BLINCYTO, basert på individuelle nytte/risikovurderinger.

Anbefalt dose (for pasienter som veier minst 45 kg):

Syklus 1		2 behandlingsfrie uker (dag 29–42)	Syklus 2 og påfølgende sykluser (dag 1–28)
Startdose dag 1–7	Påfølgende dose dag 8–28		
9 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon		28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon

Anbefalinger for premedisinering og tilleggsmedisinering

Deksametason 20 mg intravenøst skal administreres 1 time før oppstart av hver syklus med BLINCYTO-behandling.

Bruk av antipyretika (f.eks. paracetamol) anbefales for å redusere pyreksi de første 48 timene i hver behandlingssyklus.

Intratekal kjemoterapiprofilakse anbefales før og under BLINCYTO behandlingen for å forebygge ALL-residiv i sentralnervesystemet.

Prefasebehandling for pasienter med stor tumorbyrde

Pasienter med ≥ 50 % leukemiske blaster eller $> 15\,000$ /mikroliter leukemiske blaster i perifert blod behandles med deksametason (skal ikke overskride 24 mg/dag).

Dosejustering

Midlertidig eller permanent seponering av BLINCYTO må vurderes dersom følgende alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) toksisiteter oppstår (se pkt. 4.4): cytokinfrigjøringsyndrom, tumorlysesyndrom, nevrologisk toksisitet, forhøyede leverenzymmer og enhver annen klinisk relevant toksisitet.

Dersom avbruddet i behandlingen etter en bivirkning ikke er lengre enn 7 dager, skal samme syklus fortsettes til totalt 28 dager med infusjon, inklusiv dager før og etter avbruddet i syklusen. Dersom et avbrudd på grunn av en bivirkning er lengre enn 7 dager, skal en ny syklus startes. Dersom toksisiteten vedvarer ut over 14 dager skal BLINCYTO seponeres permanent, bortsett fra dersom annet er oppgitt i tabellen nedenfor.

Toksisitet	Grad*	Tiltak
Cytokin-frigjøringssyndrom, tumorlysesyndrom	Grad 3	Avbryt BLINCYTO behandlingen til symptomene forsvinner. Gjenoppta BLINCYTO behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.
	Grad 4	Seponer BLINCYTO permanent.
Nevrologisk toksisitet	Konvulsjon	Seponer BLINCYTO permanent dersom én eller flere konvulsjoner oppstår.
	Grad 3	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde) og i minst 3 dager. Gjenoppta BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Ved gjenopptatt behandling, premedisiner med en dose på 24 mg deksametason. Reduser så deksametason trinnvis over 4 dager. Dersom toksisiteten oppstod ved 9 mikrog/dag, eller dersom det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, seponer BLINCYTO permanent.
	Grad 4	Seponer BLINCYTO permanent.
Forhøyede leverenzymmer	Grad 3	Dersom klinisk relevant, avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde). Gjenoppta BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.
	Grad 4	Vurder permanent seponering av BLINCYTO.
Andre klinisk relevante (bestemt av behandlende lege) bivirkninger	Grad 3	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde). Gjenoppta BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt.
	Grad 4	Vurder permanent seponering av BLINCYTO.

*Basert på felles terminologikriterier for bivirkninger fra National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versjon 4.0. Grad 3 er alvorlig, og grad 4 er livstruende.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (i alderen ≥ 65 år), se pkt. 5.1. Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter i alderen ≥ 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av BLINCYTO er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske analyser forventes det at leverfunksjonen ved behandlingsstart ikke har effekt på blinatumomabeksposering, og justering av oppstartsdosen er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av BLINCYTO er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av BLINCYTO hos pediatriske pasienter har ennå ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Viktig: Infusjonsslangen skal ikke skylles mens den er koblet til pasienten, da dette forårsaker administrering av en utilsiktet bolus med BLINCYTO. BLINCYTO skal infunderes via en dedikert lumen.

For instruksjoner vedrørende håndtering og administrasjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon gitt med en konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på opptil 96 timer.

BLINCYTO infusjonsløsningen må administreres gjennom intravenøs slange med et integrert, sterilt, ikke-pyrogen filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad.

En terapeutisk dose på 9 mikrog/dag eller 28 mikrog/dag skal administreres til pasienten ved å gi totalt 240 ml BLINCYTO infusjonsløsning i én av 4 konstante infusjonshastigheter med egnet infusjonstid:

- Infusjonshastighet på 10 ml/t i løpet av 24 timer
- Infusjonshastighet på 5 ml/t i løpet av 48 timer
- Infusjonshastighet på 3,3 ml/t i løpet av 72 timer
- Infusjonshastighet på 2,5 ml/t i løpet av 96 timer

Valg av infusjonsvarigheten bestemmes av behandlende lege og av hvor ofte infusjonsposene må byttes. Den totale terapeutiske dosen med BLINCYTO som gis endres ikke.

Bytte av infusjonspose

Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nevrologiske hendelser

Nevrologiske hendelser, inkludert hendelser med dødelig utgang, har blitt observert. Nevrologiske hendelser av grad 3 (CTCAE versjon 4.0) eller høyere (alvorlig eller livstruende) etter oppstart med blinatumomab-administrasjon inkluderte encefalopati, kramper, taleforstyrrelser, forstyrret bevissthet, forvirring og desorientering og koordinasjon- og balanseforstyrrelser.

Mediantiden fra oppstart med blinatumomab til inntreden av en nevrologisk hendelse var 9 dager. Majoriteten av hendelsene gikk tilbake etter behandlingsavbrudd.

Eldre pasienter hadde en høyere forekomst av nevrologisk toksisitet, inklusiv kognitive forstyrrelser, encefalopati og forvirring.

Hos pasienter med nevrologiske tegn og symptomer i anamnesen (som svimmelhet, hypoestesi, hyporefleksi, tremor, dysestesi, parestesi, nedsatt hukommelse) var det høyere forekomst av

nevrologiske hendelser (som tremor, svimmelhet, forvirring, encefalopati og ataksi). Mediantiden til inntreden av en nevrologisk hendelse hos disse pasientene var 12 dager.

Det er begrenset erfaring hos pasienter med tidligere eller eksisterende klinisk relevante patologiske tilstander i sentralnervesystemet (CNS) (f.eks. epilepsi, kramper, parese, afasi, slag, alvorlige hjerneskader, demens, Parkinsons sykdom, sykdom i cerebellum, organisk hjernesyndrom, psykose), da disse ble ekskludert fra kliniske studier. Det er potensielt en større risiko for nevrologiske hendelser i denne populasjonen. De potensielle fordelene ved behandlingen skal vurderes nøye opp mot risikoen for nevrologiske hendelser og økt forsiktighet skal utvises når BLINCYTO administreres til disse pasientene.

Det er begrenset erfaring med blinatumomab hos pasienter med dokumentert aktiv ALL i sentralnervesystemet (CNS) eller cerebrospinalvæsken (CSF). Pasienter har imidlertid blitt behandlet med blinatumomab i kliniske studier etter fjerning av CFS blaster med CNS rettet behandling (som intratekal kjemoterapi). Behandling med blinatumomab kan derfor innledes når CSF er rensset.

Det anbefales å gjøre en nevrologisk undersøkelse av pasienten før oppstart med BLINCYTO-behandling og at pasientene overvåkes klinisk for tegn og symptomer på nevrologiske hendelser (f.eks. skrivetest). Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.2) kan være nødvendig for at symptomene skal gå tilbake. Ved krampe anbefales sekundærprofylakse med egnede antikonvulsive legemidler (f.eks. levetiracetam).

Infeksjoner

Hos pasienter som fikk blinatumomab er det observert alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pneumoni, bakteremi, opportunistiske infeksjoner og infeksjoner relatert til kateterstedet, noen av disse var livstruende eller dødelige. Pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ved baseline på 2, opplevde en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner sammenlignet med pasienter med ECOG funksjonsstatus på < 2. Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter med en aktiv, ukontrollert infeksjon.

Pasienter som får BLINCYTO skal overvåkes klinisk for tegn og symptomer på infeksjon og behandles hensiktsmessig. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.2) kan være nødvendig ved infeksjon.

Cytokinfrigjøringssyndrom og infusjonsreaksjoner

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) som kan være livstruende eller dødelig (grad ≥ 4) har blitt rapportert hos pasienter som får BLINCYTO (se pkt. 4.8).

Alvorlige bivirkninger som kan være tegn eller symptom på CRS omfatter pyreksi, asteni, hodepine, hypotensjon, forhøyet total bilirubin og kvalme. Disse har sjelden ført til seponering av BLINCYTO. Mediantiden til inntreden av CRS-hendelse var 2 dager. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på disse hendelsene.

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og kapillærlekkasjesyndrom (CLS, f.eks. hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon) har vanligvis vært forbundet med CRS (se pkt. 4.8). Pasienter som får kapillærlekkasjesyndrom må behandles umiddelbart.

Mindre vanlige tilfeller av hemofagocytisk lymfohistiocytose/makrofag-aktiveringssyndrom (HLH/MAS) er rapportert i forbindelse med CRS.

Infusjonsreaksjoner kan være klinisk vanskelige å skille fra symptomer på CRS (se pkt. 4.8). Infusjonsreaksjonene oppstod vanligvis raskt og innen 48 timer etter første infusjon. Noen pasienter rapporterte imidlertid om forsinket inntreden av infusjonsreaksjoner eller i senere sykluser. Pasientene skal observeres nøye for infusjonsreaksjoner, spesielt under oppstart av første og andre behandlingssyklus, og behandles hensiktsmessig. Bruk av antipyretika (f.eks. paracetamol) anbefales

for å redusere pyreksi de første 48 timene av hver behandlingssyklus. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO kan være nødvendig for at disse bivirkningene skal gå tilbake (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS), som kan være livstruende eller dødelig (grad ≥ 4) har blitt observert hos pasienter som fikk BLINCYTO.

Egnede profylaktiske tiltak som kraftig hydrering og anti-hyperurikemisk behandling (som allopurinol eller rasburikase) skal brukes forebyggende og som behandling av TLS under BLINCYTO-behandling, spesielt hos pasienter med høyere leukocytose eller en høy tumorbyrde. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn eller symptomer på TLS, som nyrefunksjon og væskebalanse, de første 48 timene etter den første infusjonen. I kliniske studier hadde pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon en økt forekomst av TLS, sammenlignet med pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller normal nyrefunksjon. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO kan være nødvendig for at disse bivirkningene skal gå tilbake (se pkt. 4.2).

Nøytropeni og febril nøytropeni

Nøytropeni og febril nøytropeni, inkludert livstruende tilfeller, har blitt observert hos pasienter som fikk BLINCYTO. Laboratorieparametere (inkludert, men ikke begrenset til, antall hvite blodceller og absolutt antall nøytrofile) skal overvåkes rutinemessig under BLINCYTO-infusjon, spesielt de første 9 dagene av den første syklusen, og skal behandles på egnet måte.

Forhøyede leverenzzymer

Behandling med BLINCYTO ble forbundet med forbigående forhøyede leverenzzymer. De fleste av disse tilfellene ble observert innen den første uken av behandlingsstart og krevde ikke avbryting eller seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.8)

Overvåkning av alaninaminotransferase (ALAT), aspartaseaminotransferase (ASAT) gamma-glutamyltransferase (GGT) og totalt bilirubinnivå i blodet skal gjøres før oppstart og under BLINCYTO-behandling, spesielt de første 48 timene i de to første syklusene. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering av BLINCYTO (se pkt. 4.2) kan være nødvendig for at disse bivirkningene skal gå tilbake.

Leukoencefalopati inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati

Endringer i kranial magnetisk resonanstomografi (MRI) som viser leukoencefalopati har blitt observert hos pasienter som fikk BLINCYTO, spesielt hos pasienter som tidligere har fått kranial strålebehandling og anti-leukemisk kjemoterapi (som systemisk høydose metotreksat eller intratekal cytarabin). Klinisk signifikans av disse endringene er ikke kjent.

På grunn av risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), skal pasientene overvåkes for tegn og symptomer. Ved mistenkelige hendelser skal konsultasjon hos nevrolog, MRI av hjernen og undersøkelse av cerebral spinalvæske (CSF) vurderes, se pkt. 4.8.

Immuniseringer

Sikkerheten av immunisering med levende virusvaksiner under eller etter BLINCYTO-behandling er ikke studert. Vaksinasjon med levende virus anbefales ikke de siste 2 ukene før oppstart med BLINCYTO-behandling, under behandling og frem til B-lymfocytter er innenfor normale grenseverdier etter den siste behandlingssyklusen.

På grunn av potensialet for uttømming av B-celler hos nyfødte spedbarn etter eksponering for blinatumomab under graviditet, skal nyfødte spedbarn overvåkes for uttømming av B-celler, og vaksinasjon med levende virus skal utsettes til spedbarnets B-celletall er normalt (se pkt. 4.6).

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under og i minst 48 timer etter behandling med BLINBCYTO (se pkt. 4.6).

Medisineringsfeil

Medisineringsfeil har blitt observert ved BLINCYTO-behandling. Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring (inkludert rekonstituering og fortynning) og administrering følges nøyaktig for å minimere medisineringsfeil (inkludert underdosering og overdosering) (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet gir mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i løpet av en 24-timers infusjon, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført. Resultater fra *in vitro*-tester med humane hepatocytter tyder på at blinatumomab ikke påvirker CYP450-enzymaktivitet.

Oppstart av BLINCYTO-behandling forårsaker forbigående frigjøring av cytokiner de første dagene av behandlingen, noe som kan hemme CYP450-enzymet. Pasienter som får legemidler som er CYP450- og transports substrater med smal terapeutisk indeks skal overvåkes for bivirkninger (f.eks. warfarin) eller legemiddelkonsentrasjoner (f.eks. cyklosporin) i løpet av denne tiden. Dosen av legemiddel som tas samtidig må justeres etter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Studier av reproduksjonstoksisitet er ikke utført med blinatumomab. I en embryoføtal utviklingsstudie av toksisitet utført på mus, krysset det murine surrogatmolekylet placenta og forårsaket ikke embryotoksisitet eller teratogenitet (se pkt. 5.3). Forventet uttømming av B- og T-celler ble observert hos drektige mus, men hematologiske effekter ble ikke vurdert hos fosteret.

Det er ingen data på bruk av blinatumomab hos gravide kvinner.

Blinatumomab skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen oppveier mulig risiko for fosteret.

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og opptil 48 timer etter behandling med blinatumomab (se pkt. 4.4).

Dersom eksponering forekommer under graviditet, kan uttømming av B-celler forventes hos nyfødte spedbarn på grunn av legemidlets farmakologiske egenskaper. Nyfødte spedbarn skal derfor overvåkes for uttømming av B-celler, og vaksinasjon med levende virus skal utsettes til spedbarnets B-celletall er normalt (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om blinatumomab eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Basert på dets farmakologiske egenskaper, kan ikke en risiko for barnet som ammes utelukkes. Som et

forsiktighetstiltak er amming derfor kontraindisert under og i minst 48 timer etter behandling med blinatumomab.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier som evaluerer effektene av blinatumomab på fertilitet. 13-ukers toksisitetstudier med murint surrogatmolekyl viste ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hann- og hunnmus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Blinatumomab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forvirring og desorientering, koordinasjon- og balanseforstyrrelser, risiko for kramper og bevissthetsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.4). På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, skal pasienter som får blinatumomab avstå fra å kjøre, delta i risikofylte aktiviteter eller aktiviteter som å kjøre eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner mens de får blinatumomab. Pasienter må advares om at de kan få nevrologiske virkninger.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er beskrevet i dette punktet ble identifisert i en pivotal studie (N = 189).

De alvorligste bivirkningene som kan oppstå under behandling med blinatumomab er: infeksjoner (31,7 %), nevrologiske hendelser (16,4 %), nøytropeni/febril nøytropeni (15,3 %), cytokinfrigjøringsyndrom (0,5 %) og tumorlysesyndrom (0,5 %).

De vanligste bivirkningene var: infusjonsrelaterte reaksjoner (67,2 %), infeksjoner (63,0 %), pyreksi (59,8 %), hodepine (34,4 %), febril nøytropeni (28 %), perifert ødem (25,9 %), kvalme (24,3 %), hypokalemi (23,8 %), forstoppelse (20,6 %), anemi (20,1 %), hoste (18,5 %), diaré (18,0 %), tremor (17,5 %), nøytropeni (17,5 %), magesmerter (16,9 %), insomni (15,3 %) fatigue (tretthet) (15,3 %) og frysetokter (15,3 %).

Tabell over bivirkningene

Bivirkningene presentert nedenfor er klassifisert etter organklasser og frekvens. Frekvensene ble fastsatt ut fra ubearbeidede insidensfrekvenser rapportert for hver bivirkning i en pivotal studie (N = 189). Innenfor hvert organklasser er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bakterieinfeksjoner ^{a, b} Soppinfeksjoner ^{a, b} Virusinfeksjoner ^{a, b} Andre patogene infeksjoner ^b	Sepsis Pneumoni	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni Anemi Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni	Leukocytose Lymfopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringsyndrom ^a	Cytokinstorm Overfølsomhet	

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hypomagnesemi Hyperglykemi Redusert appetitt	Hypofosfatemi Hypoalbuminemi Tumorlysesyndrom	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Forvirring ^a Desorientering	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor ^a Svimmelhet	Encefalopati ^a Afasi Parestesi Krampe Kognitiv forstyrrelse Svekket hukommelse	
Hjertesykdommer		Takykardi	
Karsykdommer	Hypotensjon		Kapillærlekkasje-syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Forstoppelse Diaré Magesmerter Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Smerte i ekstremiteter Artralgi Beinsmerter Skjelettsmerter		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Perifert ødem Frysetokter Fatigue (tretthet) Brystsmerter	Ødem	
Undersøkelser	Økt alanin-aminotransferase ^a Økt aspartat-aminotransferase ^a	Redusert immunglobulin Økt nivå av bilirubin i blodet Økt nivå av leverenzymmer (gamma-glutamyltransferase)	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner (og medfølgende symptomer som tungpustethet, rødming, hevelse i ansikt, dyspne, hypotensjon og hypertensjon)		

^a Ytterligere informasjon er gitt i "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

^b MedDRA overordnet term (MedDRA versjon 16.1)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologiske hendelser

I en pivotal studie (N = 189) fikk omtrent 51,9 % av pasientene én eller flere nevrologiske bivirkninger (inkludert psykiatriske lidelser) som primært omfattet sentralnervesystemet. Alvorlige og nevrologiske bivirkninger grad ≥ 3 ble observert hos henholdsvis 16,4 % og 12,7 % av pasientene, hvor de vanligste var encefalopati, tremor og forvirring. Fatal encefalopati har blitt rapportert, men de fleste nevrologiske hendelsene (74,5 %) var klinisk reversible og opphørte etter seponering av BLINCYTO. Mediantiden til inntreden av nevrologisk hendelse var 9 dager. For klinisk behandling av nevrologiske hendelser, se pkt. 4.4.

Infeksjoner

Livstruende eller fatale (grad ≥ 4) virus-, bakterie- og soppinfeksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med BLINCYTO. I tillegg har det blitt observert reaktivering av virusinfeksjon (f.eks. Polyoma (BK)). Pasienter med ECOG-funksjonsstatus ved baseline - 2 hadde en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner, sammenlignet med pasienter med ECOG-funksjonsstatus < 2 . For klinisk behandling av infeksjoner, se pkt. 4.4.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

I en pivotal studie (N = 189) ble alvorlige CRS-reaksjoner rapportert hos 0,5 % av pasientene med en mediantid til inntreden på 2 dager. For klinisk behandling av CRS, se pkt. 4.4.

Forhøyede leverenzymmer

I en pivotal studie (N = 189) hadde ca. 27,5 % av pasientene forhøyede leverenzymmer. Alvorlige og grad ≥ 3 bivirkninger, (som økt ALAT, økt ASAT og økt bilirubinnivå i blodet) ble observert hos henholdsvis 2,1 % og 15,3 % av pasientene. Mediantiden til inntreden av den første hendelsen var 3 dager fra oppstart med BLINCYTO-behandling. Varigheten av hepatiske bivirkninger har generelt vært kort og med rask løsning, ofte under uavbrutt behandling med BLINCYTO. For klinisk behandling av forhøyede leverenzymmer, se pkt. 4.4.

Leukoencefalopati med progressiv multifokal leukoencefalopati

Leukoencefalopati har blitt rapportert. Pasienter med funn basert på MRI/CT av hjernen som var forenlig med leukoencefalopati, hadde samtidige alvorlige bivirkninger som forvirring, tremor, kognitiv forstyrrelse, encefalopati og krampe. Selv om det er risiko for utvikling av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er det ikke rapportert om noen tilfeller av PML i pivotale studien.

Pediatrik populasjon

Det er begrenset erfaring hos pediatrike pasienter. BLINCYTO har blitt evaluert hos pediatrike pasienter med residiv eller refraktær B-prekursor ALL i en fase I/II-studie av doseøkning/doseevaluering. Ved en dose høyere enn anbefalt for voksne pasienter, oppsto det et tilfelle med fatal hjertesvikt i forbindelse med livstruende cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og tumorlysesyndrom (TLS), se pkt. 4.4.

Andre spesielle populasjoner

Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter ≥ 75 år. Generelt var sikkerheten den samme for eldre pasienter (≥ 65 år) og pasienter under 65 år som ble behandlet med BLINCYTO. Eldre pasienter kan imidlertid være mer mottakelige for alvorlige nevrologiske hendelser, slik som kognitiv forstyrrelse, encefalopati og forvirring.

Sikkerheten av BLINCYTO har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Immungenitet

I en pivotal studie (N = 189) testet < 1,4 % av pasientene som ble behandlet med blinatumomab positivt for bindende og nøytraliserende antistoffer mot blinatumomab. Alle pasienter som testet positivt for bindende antistoffer testet også positivt for nøytraliserende antistoffer mot blinatumomab. Dannelse av antistoff mot blinatumomab kan påvirke farmakokinetikken til blinatumomab.

Dersom dannelse av antistoffer mot blinatumomab mistenkes å ha en klinisk signifikant effekt, kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen for å diskutere testing for antistoffet. Kontaktinformasjon gis i avsnitt 6 i pakningsvedlegget.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt observert og inkluderte én pasient som fikk 133 ganger anbefalt terapeutisk dose med BLINCYTO i løpet av kort tid. Overdoser resulterte i bivirkninger som var i overensstemmelse med reaksjoner observert ved anbefalt terapeutisk dose og inkluderte feber, tremor og hodepine. Ved overdose skal infusjonen avbrytes midlertidig og pasientene overvåkes. Gjenopptatt behandling med BLINCYTO i riktig dose skal vurderes når alle toksisiteter har opphørt og ikke tidligere enn 12 timer etter at infusjonen har blitt avbrutt (se pkt. 4.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler andre antineoplastiske midler,
ATC-kode: L01XC19

Virkningsmekanisme

Blinatumomab er en bi-spesifikk, antistoffbasert T-celleaktivator som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av celler med B-lineært opphav, og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellereseptor-(TCR) komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomabimmunoterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklonalt i naturen og uavhengig av humane leukocyttantistoff-(HLA)molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom B-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19+-celler.

Farmakodynamiske effekter

Samsvarende immun-farmakodynamisk respons ble observert hos pasientene som ble studert. I løpet av den kontinuerlige intravenøse infusjonen på 4 uker, var den farmakodynamiske responsen karakterisert ved T-celle-aktivering og innledende redistribusjon, rask perifer uttømming av B-celler og forbigående cytokinforhøyning.

Perifer redistribusjon av T-celler (f.eks. T-celle-adhesjon til blodkarendotel og/eller transmigrasjon til vev) forekom etter oppstart av blinatumomab-infusjon eller doseøkning. I starten gikk T-celletallet ned innen 1 til 2 dager, men gikk tilbake til baselinenivå innen 7 til 14 dager hos de fleste pasientene. Økning av T-celletall over baseline (T-celleekspansjon) ble observert hos få pasienter.

Perifert B-celletall gikk raskt ned til et ikke-detektérbart nivå i løpet av behandling med doser ≥ 5 mikrog/m²/dag eller ≥ 9 mikrog/dag hos de fleste av pasientene. Ingen bedring i perifert B-celletall ble observert i løpet av den 2 uker lange behandlingsfrie perioden mellom behandlingssyklusene. Ufullstendig uttømming av B-celler forekom ved doser på 0,5 mikrog/m²/dag og 1,5 mikrog/m²/dag og hos noen få ikke-respondere ved høye doser.

Cytokiner som inkluderte IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α og IFN- γ ble målt og IL-6, IL-10 og IFN- γ hadde mest økning. Forbigående økning av cytokiner ble observert de første to dagene etter oppstart med blinatumomab-infusjon. Det økte cytokinnivået gikk tilbake til baseline innen 24 til 48 timer under infusjonen. I påfølgende behandlingssykluser oppstod cytokinøkning hos færre pasienter og med lavere intensitet, sammenlignet med de første 48 timene av den første behandlingssyklusen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 225 pasienter ≥ 18 år med residiv eller refraktær ALL B-prekursor, ble eksponert for BLINCYTO i kliniske forsøk.

BLINCYTO ble evaluert i en åpen, multisenter, enkelt-arm, fase II-studie av 189 pasienter. Egnede pasienter var ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL (residiv ved første remisjonsvarighet på ≤ 12 måneder i første salvage, residiv eller refraktær etter første salvage-behandling eller residiv innen 12 måneder av alloge HSCT, og hadde ≥ 10 % blaster i benmargen).

Pasientene ble premedisinerte med en obligatorisk cerebrospinalvæskeprofylakse som bestod av et intratekalt regime i henhold til institusjonelle eller nasjonale retningslinjer, innen 1 uke før oppstart av blinatumomab-behandlingen. BLINCYTO ble administrert som en kontinuerlig intravenøs infusjon. I den første syklusen var startdosen på 9 mikrog/dag i uke 1, så 28 mikrog/dag i de neste 3 ukene. Måldosen på 28 mikrog/dag ble administrert i syklus 2 og påfølgende sykluser, med start på dag 1 i hver syklus. Dosejustering var mulig ved bivirkninger. Populasjonen som ble behandlet inkluderte 189 pasienter som fikk minst 1 infusjon med BLINCYTO gjennomsnittlig antall sykluser per pasient var 1,6. De pasientene som responderte på BLINCYTO, men som senere hadde tilbakefall fikk velge om de ville behandles på nytt med BLINCYTO. Medianalderen blant de behandlede pasientene var 39 år (skala: 18 til 79 år, med 25 pasienter ≥ 65 år), 64 av 189 (33,9 %) hadde gjennomgått HSCT før de fikk BLINCYTO og 32 av 189 (16,9 %) hadde fått mer enn 2 tidligere salvage-behandlinger.

Det primære endepunktet var fullstendig remisjon/fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjonsrate (CR/CRh*) innen 2 behandlingssykluser med BLINCYTO. 81 av 189 (42,9 %) pasienter nådde CR/CRh* innen de to første behandlingssyklusene og majoriteten av responsene (64 av 81) oppstod innen 1 behandlingssyklus. I den eldre populasjonen (≥ 65 år) nådde 11 av 25 pasienter (44,0 %) CR/CRh* innen de 2 første behandlingssyklusene (se pkt. 4.8 for sikkerhet hos eldre). Fire pasienter nådde CR i løpet av konsolidasjonssykluser, noe som resulterte i en kumulativ CR-rate på 35,4 % (67/189; 95 % CI: 28,6 % - 42,7 %). Trettito (32) av 189 (17 %) pasienter gjennomgikk alloge HSCT i CR/CRh* induert med BLINCYTO (se tabell 1).

Tabell 1. Resultater for effekt hos pasienter ≥ 18 år med Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

	n (%) n = 189	95 % KI
Fullstendig remisjon (CR) ¹ /Fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjon (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 %]
Blast-fri hypoplastisk eller aplastisk benmarg ³	17 (9 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Delvis remisjon ⁴	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Overlevelse uten residiv (RFS) for CR/CRh*	5,9 måneder	[4,8 til 8,3 måneder]
Total overlevelse	6,1 måneder	[4,2 til 7,5 måneder]
^{1.} CR ble definert som ≤ 5 % av blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og fullstendig restitusjon av perifert blodtall (plater $> 100\,000$ /mikroliter og absolutt antall nøytrofile [ANC] > 1000 /mikroliter). ^{2.} CRh* ble definert som ≤ 5 % blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og delvis restitusjon av perifert blodtall (plater $> 50\,000$ /mikroliter og absolutt antall nøytrofile [ANC] > 500 /mikroliter) ^{3.} Blast-fri hypoplastisk eller aplastisk benmarg ble definert som ≤ 5 % blaster i benmargen, ingen tegn til sykdom og utilstrekkelig restitusjon av perifert blodtall (plater $\leq 50\,000$ /mikroliter og absolutt antall nøytrofile [ANC] ≤ 500 /mikroliter) ^{4.} Delvis remisjon ble definert som 6 % til 25 % blaster, med minst 50 % reduksjon fra baseline		

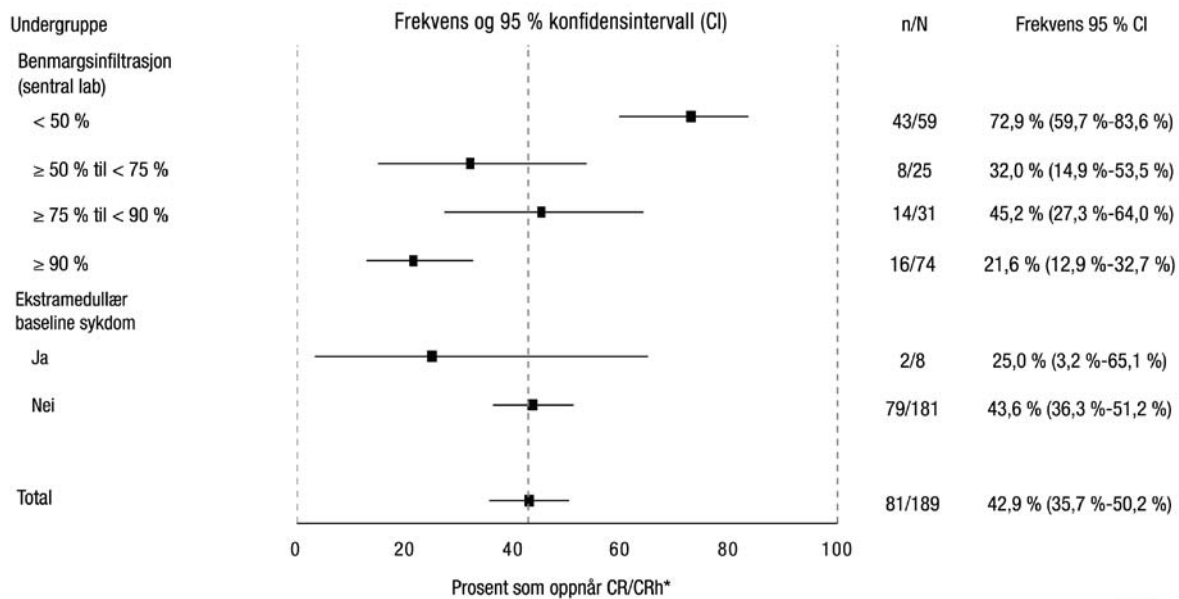
I en forhåndsspesifisert eksplorativ analyse hadde 60 av 73 MRD-evaluerbare pasienter med CR/CRh* (82,2 %) også MRD-respons (definert som MRD ved PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

Pasienter med tidligere allogen HSCT hadde lignende responsrater som de uten tidligere HSCT, eldre pasienter hadde lignende responsrater som yngre pasienter og ingen vesentlig forskjell ble observert i remisjonsratene basert på antall tidligere salvage-behandlinger.

Hos pasienter med non-CNS/non-tester ekstramedullær sykdom (definert som minst 1 lesjon $\geq 1,5$ cm) ved screening (N = 8/189), var de kliniske responsratene (25 % [95 % KI 3,2–65,1] lavere sammenlignet med pasienter uten tegn til ekstramedullær sykdom (N=181, 43,6 % [95 % KI 36,3–51,2]) (se figur 1).

Pasientene med den høyeste tumorbyrden, målt etter prosent blastceller i benmarg ved baseline (≥ 90 %), hadde fortsatt klinisk relevant respons med en CR/CRh*-rate på 21,6 % (KI 12,9–32,7) (se figur 1). Pasienter med lav tumorbyrde (< 50 %) responderte best på blinatumomab-behandlingen med en CR/CRh*-rate på 72,9 % (KI 59,7–83,6).

Figur 1. Grafisk fremstilling av CR/CRh*-rate i løpet av de første to sykluser i studie MT103-211 (primært analysesett)



Sikkerhet og effekt av blinatumomab ble evaluert i en åpen, multisenter, doseøkende fase II-studie av 36 pasienter (≥ 18 år med residiverende B-prekursor ALL etter minst induksjon og konsolidasjon, eller med refraktær sykdom med > 5 % blaster i benmarg, ECOG-funksjonsstatus ≤ 2 , forventet levetid på ≥ 12 uker og som ikke hadde autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) innen 6 uker før oppstart med blinatumomab-behandling, allogen HSCT innen 3 måneder før oppstart med blinatumomab-behandling eller tidligere behandling med blinatumomab). 15 av 36 (41,7 %) pasienter hadde gjennomgått allogen HSCT før de fikk BLINCYTO. CR/CRh*-raten var 69,4 % (25 av 36 pasienter: 15 [41,7 %; 95 % CI: 25,5 % - 59,2 %] CR; 10 [27,8 %; 95 % CI: 14,2 % - 45,2 %] CRh*). I den eldre populasjonen (≥ 65 år) oppnådde 4 av 5 pasienter (80,0 %) CR/CRh* innen 2 behandlingssykluser (se pkt. 4.8 for sikkerhet hos eldre). 22 av 25 (88 %) pasienter med hematologisk fullstendig remisjon viste også MRD svar (minimal restsykdom) (definert som MRD av PCR $< 1 \times 10^{-4}$). Mediantiden for remisjon var 8,9 måneder, og mediantiden for residiv-fri overlevelse (RFS) var 7,6 måneder. Mediantiden for total overlevelse (OS) var 9,8 måneder.

Det er begrensede data hos pasienter med sen første residiv av B-prekursor ALL definert som residiv som oppstod mer enn 12 måneder etter første remisjon eller mer enn 12 måneder etter HSCT i den første remisjonen. I kliniske studier oppnådde 88,9 % (8/9) av pasientene, med sen første residiv som definert i de individuelle studiene, CR/CRh* innen de første 2 behandlingssyklusene med 62,5 % (6/9) oppnådde MRD-respons og 37,5 % (3/9) som fikk allogen HSCT etter behandling med blinatumomab. Median total overlevelse (OS) var 17,7 måneder (KI 3,1 – ikke estimerbart).

Pediatrik populasjon

Det er begrenset erfaring hos pediatrike pasienter, se pkt. 4.8.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med BLINCYTO hos barn fra 1 måned til mindre enn 18 år ved akutt lymfoblastisk leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til blinatumomab fremstår som lineær i doseområdet fra 5 til 90 mikrog/m²/dag (ca. tilsvarende 9-162 mikrog/dag) hos voksne pasienter. Etter kontinuerlig intravenøs infusjon, ble steady state serumkonsentrasjon (C_{ss}) oppnådd innen ett døgn og forble stabil over tid. Økningen i gjennomsnittlig C_{ss}-verdi var omtrent proporsjonal med dosen i området som ble testet. For de kliniske dosene på 9 mikrog/dag og 28 mikrog/dag for behandling av residiv/refraktær ALL, var gjennomsnittlig (SD) C_{ss} henholdsvis 211 (258) pg/ml og 621 (502) pg/ml.

Distribusjon

Estimert gjennomsnittlig (SD) distribusjonsvolum basert på terminal fase (V_z) var 4,52 (2,89) l med kontinuerlig intravenøs infusjon av blinatumomab.

Biotransformasjon

Metabolismen til blinatumomab er ikke beskrevet. Som med alle terapeutiske proteiner forventes det at blinatumomab degenereres og kataboliseres til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Estimert gjennomsnittlig (SD) systemisk clearance med kontinuerlig intravenøs infusjon hos pasienter som fikk blinatumomab i kliniske studier, var 2,92 (2,83) l/time. Gjennomsnittlig (SD) halveringstid var 2,11 (1,42) timer. Uvesentlige mengder blinatumomab ble utskilt i urin med de testede kliniske dosene.

Kroppsvekt, kroppsoverflate, kjønn og alder

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført for å evaluere effektene av demografiske karakteristikk på farmakokinetikken til blinatumomab. Resultater tyder på at alder (18 til 80 år), kjønn, kroppsvekt (44 til 134 kg) og kroppsoverflate (1,39 til 2,57) ikke påvirker farmakokinetikken til blinatumomab. Det er svært begrenset erfaring med blinatumomab hos voksne som veier mindre enn 45 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier av blinatumomab har blitt gjort hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske analyser viste at gjennomsnittlig forskjell i clearance-verdier for blinatumomab var omtrent 2 ganger mellom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Høy variabilitet mellom pasienter ble imidlertid sett (CV % opp til 95,6) og clearance-verdier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var i all hovedsak innenfor området som ble observert hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyrefunksjon forventes ikke å ha klinisk relevant virkning i kliniske utfall.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier av blinatumomab har blitt gjort hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Baselinenivå av ALAT- og ASAT ble brukt for å vurdere effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av blinatumomab. Populasjonsfarmakokinetiske analyser tyder på at det ikke er en forbindelse mellom ALAT- eller ASAT-nivåer og clearance av blinatumomab.

Pediatrik populasjon

Det er begrenset erfaring hos pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering av blinatumomab og den murine surrogaten viste de forventede farmakologiske effektene (inkludert frigjøring av cytokiner, reduksjon i leukocyttantall, uttømming av B-celler, reduksjon av T-celler, reduksjon av cellularitet i lymfoide vev). Disse endringene opphørte etter behandlingsstans.

Studier av reproduksjonstoksitet er ikke utført med blinatumomab. I en embryo-føtal utviklingsstudie av toksisitet hos mus, krysset det murine surrogatet placenta kun i liten grad (føtal-til-maternal serumkonsentrasjon ratio < 1 %) og induserte ikke embryo-føtal toksisitet eller teratogenisitet. Den forventede uttømmingen av B- og T-celler ble observert hos drektige mus, men hematologiske effekter hos fosteret ble ikke vurdert. Ingen studier er gjort for å evaluere behandlingsrelaterte effekter på fertilitet. Toksisitetsstudier med murint surrogatmolekyl viste ingen effekt på reproduksjonsorganer hos hannmus eller -hunnmus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Sitronsyremonohydrat (E330)
Trehalosedihydrat
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)

Oppløsning (stabilisator)

Sitronsyremonohydrat (E330)
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

3 år

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Dersom den ikke fortynnes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar.

Fortynnet oppløsning (klargjort infusjonspose)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 10 dager ved 2 °C – 8 °C eller 96 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør klargjorte infusjonsposer brukes umiddelbart. Dersom de ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynningen har blitt gjort i kontrollerte og validerte aseptiske omgivelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning med BLINCYTO inneholder 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og 1 hetteglass med oppløsning (stabilisator):

- 38,5 mikrogram blinatumomab pulver i et hetteglass (type-I glass) med en stopper (elastomer gummi), forsegling (aluminium) og vippelukk og
- 10 ml oppløsning i et hetteglass (type-I glass) med en stopper (elastomergummi), forsegling (aluminium) og vippelukk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Aseptisk klargjøring

Aseptisk håndtering er helt nødvendig ved klargjøring av infusjonen.

Klargjøring av BLINCYTO:

- skal utføres under aseptiske forhold av personer med opplæring som er i samsvar med retningslinjer for god praksis, spesielt med tanke på aseptisk klargjøring av parenterale produkter.
- skal skje under en avtrekkshette for laminær strøm eller i et biologisk sikkerhetskabinett ved bruk av standard forhåndsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.

Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring og administrering som er gitt i dette avsnittet følges nøye, for å minimere medisineringsfeil (inkludert underdosering og overdosering).

Spesielle instruksjoner for å sikre nøyaktig klargjøring

- En oppløsning (stabilisator) i BLINCYTO-pakningen brukes til å smøre den ferdigfylte infusjonsposen før rekonstituert BLINCYTO tilsettes. **Bruk ikke denne oppløsningen (stabilisator) til rekonstituering av BLINCYTO pulver til konsentrat.**
- Den totale mengden av den rekonstituerte og fortynnete BLINCYTO vil være mer enn den mengden som skal administreres til pasienten (240 ml). Dette er for å ta høyde for svinn i infusjonsslangene og for å sikre at pasienten mottar full dose med BLINCYTO.
- Når en infusjonspose klargjøres, fjernes all luft fra infusjonsposen. Dette er spesielt viktig når en flyttbar infusjonspumpe brukes.
- Bruk de spesifikke mengdene som er beskrevet i instruksjonene for rekonstituering og fortynning nedenfor, for å minimere feilberegning.

Andre instruksjoner

- BLINCYTO er forlikelig med infusjonsposer/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksyltalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Pumpespesifikasjoner: Infusjonspumpen som brukes til administrering av BLINCYTO infusjonsløsning skal være programmerbar, låsbar og skal ha en alarm. Pumper av elastomer skal ikke brukes.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Spesifikke instruksjoner er gitt for rekonstituering og fortynning av hver enkelt dose og for infusjonstid. Kontroller den foreskrevne dosen og infusjonstiden for BLINCYTO og finn egnet fremgangsmåte for klargjøring av dose i listen nedenfor. Følg trinnene for rekonstituering av BLINCYTO og klargjøring av infusjonsposen.

- a) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t
- b) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t
- c) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t
- d) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t
- e) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t
- f) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t
- g) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t
- h) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t

Før klargjøring, påse at du har følgende utstyr tilgjengelig:

Dose	Infusjonstid (t)	Infusjonshastighet (ml/t)	Antall BLINCYTO-pakninger
9 mikrog/dag	24	10	1
	48	5	1
	72	3.3	1
	96	2.5	2
28 mikrog/dag	24	10	1
	48	5	2
	72	3.3	3
	96	2.5	4

Dette utstyret er også nødvendig, men **ikke** inkludert i pakningen

- Sterile engangssprøyter
- Nåler med tykkelse 21-23 (anbefalt)
- Vann til injeksjonsvæsker
- Infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
 - o For å minimere antall aseptiske overføringer, bruk en ferdigfylt infusjonspose på 250 ml.
- **Doseberegninger for BLINCYTO er basert på en vanlig overskuddsmengde på 265 til 275 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 - o Bruk kun infusjonsposer/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksyltalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Intravenøse slanger av polyolefin, PVC non-DEHP eller EVA med et integrert, sterilt ikke-pyrogent filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad
 - o Påse at slangene er forlikelige med infusjonspumpen.

- a) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 0,83 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- b) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 1,7 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

- c) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 2,5 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- d) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk to hetteglass BLINCYTO pulver til konsentrat. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 3,3 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,0 ml fra ett hetteglass og de resterende 1,3 ml fra det andre hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).

7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- e) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 2,6 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- f) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk to hetteglass BLINCYTO pulver til konsentrat. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**

5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 5,2 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,7 ml fra ett hetteglass og de resterende 2,5 ml fra det andre hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen, og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- g) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk tre hetteglass BLINCYTO pulver til konsentrat. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 8 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,8 ml fra hvert av de to første hetteglassene og de resterende 2,4 ml fra det tredje hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- h) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk fire hetteglass BLINCYTO pulver til konsentrat. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**

- Ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker i pulveret til konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 10,7 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,8 ml fra hvert av de tre første hetteglassene og de resterende 2,3 ml fra det fjerde hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte oppløsningen for infusjon. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

For instruksjoner vedrørende administrering, se pkt.4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1047/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av BLINCYTO i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) bli enig komme til enighet med den nasjonale vedkommende myndighet om utdanningsprogrammets

innhold og format, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter av programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også påse at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner i hvert medlemsland hvor BLINCYTO markedsføres, som forventes å forskrive, gi og bruke BLINCYTO, utstyres med følgende opplæringsmateriell:

- Opplæringsmateriell for leger
- Opplæringsmateriell for apotek
- Opplæringsmateriell for sykepleiere
- Opplæringsmateriell for pasienter/omsorgspersoner
- Pasientkort

Opplæringsmateriellet for leger skal inneholde:

1. **Preparatomtale** (SmPC)
2. **Veiledningen for leger** skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Informasjon om behandling med BLINCYTO, administrasjon og dosering, varigheten av sykehusopphold, avbrudd og/eller permanent seponering av behandlingen

Medisineringsfeil (ME)

- Data fra kliniske studier, tilfeller av medisineringsfeil, hyppighet, alvorlighet og utfall.
- Påminnelse om å instruere pasientene om hvordan de reduserer risikoen for medisineringsfeil når de bruker infusjonspumpen.

Nevrologiske hendelser

- Data fra kliniske studier, hyppighet og alvorlighetsgrad (nevrologisk toksisitet grad 3 og 4 ble observert)
- Anbefaling om å overvåke pasientene for tegn og symptomer på nevrotoksitet
- Håndtering av nevrotoksitet (inkludert dosejustering og doseavbrudd)
- Anbefaling til pasienter om at de ikke skal kjøre bil når de får BLINCYTO og at de umiddelbart skal kontakte behandlende lege dersom de opplever nevrologiske symptomer

Opplæringsmateriellet for apotek skal inneholde:

1. **Preparatomtale** (SmPC)
2. **Veiledningen for apoteker**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Detaljert beskrivelse av fremgangsmåte ved rekonstituering og klargjøring av BLINCYTO infusjonsløsning for intravenøs administrasjon under aseptiske forhold, med bruk av aseptisk teknikk.

Opplæringsmateriellet for sykepleiere skal inneholde:

1. **Preparatomtale** (SmPC)
2. **Veiledning for sykepleiere**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Beskrivelse av fremgangsmåten ved administrasjon av BLINCYTO
 - Beskrivelse av pasientovervåking og håndtering av tidlige tegn og symptomer på nevrologiske hendelser
 - Anbefaling om at pasientene ikke skal kjøre bil når de får Blincyto og at de umiddelbart skal kontakte behandlende lege/sykepleier dersom de opplever nevrologiske symptomer

Opplæringsmateriellet for pasienter (og omsorgspersoner) skal inneholde:

1. **Veiledning for pasienter**, som skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om betydningen av å rapportere bivirkninger
 - Beskrivelse av fremgangsmåten ved administrasjon av BLINCYTO og hvordan de reduserer risikoen for medisineringsfeil når de bruker infusjonspumpen
 - Beskrivelse av de viktigste tegnene og/eller symptomene på nevrologiske hendelser og viktigheten av å varsle behandlende lege eller sykepleier umiddelbart dersom de opplever symptomer

- Anbefaling om at pasientene ikke skal kjøre når de får BLINCYTO

2. Pakningsvedlegg

Pasientkortet skal inneholde:

- En varselmelding til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i nødsituasjoner, om at pasienten bruker Blincyto
 - Kontaktopplysninger til forskriveren av BLINCYTO
 - Dato for oppstart av BLINCYTO-behandlingen
 - Informasjon om viktigheten av å rapportere bivirkninger
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Studie 20150136: en observasjonsstudie av blinatumomabs sikkerhet og effekt, bruk og behandlingspraksis*	Q42021

* Studieprotokollen må utvikles og presenteres for gjennomgang av PRAC senest 2 måneder etter EU-kommisjonens avgjørelse.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Effektstudie etter markedsføring (PAES): Studie 00103311 (TOWER): En studie av BITE antistoff blinatumomab versus standard kjemoterapibehandling hos voksne pasienter med residiverende/refraktær b-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)	Q12017

- **Vilkår eller restriksjoner vedrørende sikker og effektiv bruk av legemidlet som skal iverksettes av medlemslandene**

Ikke aktuelt.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
blinatumomab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 38,5 mikrogram blinatumomab.
Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass 12,5 mikrogram/ml
blinatumomab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: sitronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80 og
natriumhydroksid.

Oppløsning (stabilisator): sitronsyremonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80,
natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver.

1 hetteglass med oppløsning (stabilisator). Skal kun tilsettes posen med natriumklorid.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Rekonstituert oppløsning skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1047/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

BLINCYTO 38,5 mikrog pulver til konsentrat
blinatumomab
i.v. etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED OPPLØSNING FOR STABILISATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsning (stabilisator)
BLINCYTO

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

Tilsett kun posen med natriumklorid.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

BLINCYTO 38,5 mikrogram pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning blinatumomab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva BLINCYTO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BLINCYTO
3. Hvordan du bruker BLINCYTO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BLINCYTO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BLINCYTO er og hva det brukes mot

Virkestoffet i BLINCYTO er blinatumomab. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antineoplastiske midler, som angriper kreftceller.

BLINCYTO brukes til å behandle voksne som har akutt lymfoblastisk leukemi. Akutt lymfoblastisk leukemi er en type blodkreft hvor en spesiell type hvite blodceller, som kalles B-lymfocytter, vokser ukontrollert. Dette legemidlet gjør det mulig for immunsystemet å angripe og ødelegge disse unormale, hvite blodkreftcellene.

2. Hva du må vite før du bruker BLINCYTO

Bruk ikke BLINCYTO:

- dersom du er allergisk overfor blinatumomab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker BLINCYTO dersom noe av dette gjelder for deg. BLINCYTO er muligens ikke egnet for deg:

- dersom du noen gang har hatt nevrologiske problemer, for eksempel skjelving (eller tremor), unormale sansinger, kramper, hukommelsestap, forvirring, desorientering, tap av balanse eller taleproblemer. Dersom du fortsatt har aktive nevrologiske problemer eller tilstander, må du fortelle det til legen din. Dersom leukemien din har spredd seg til hjernen og/eller ryggmargen, må legen din muligens behandle dette først, før du kan starte behandlingen med BLINCYTO. Legen din vil vurdere nervesystemet ditt og utføre tester, før det blir avgjort om du skal få BLINCYTO. Legen din må kanskje følge deg ekstra nøye under behandlingen med BLINCYTO.
- dersom du har en aktiv infeksjon.

- dersom du noen gang har hatt en infusjonsreaksjon etter at du tidligere har brukt BLINCYTO. Symptomer kan omfatte tung pust, rødme, hevelser i ansiktet, pustevansker, lavt eller høyt blodtrykk.
- Dersom du tror at du trenger vaksinasjoner i nærmeste framtid, inkludert vaksiner som trengs ved reise til andre land. Noen vaksiner må ikke gis innen to uker før, samtidig som eller i månedene etter at du har fått behandling med BLINCYTO. Legen din vil sjekke om du skal ha vaksinasjoner.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende reaksjoner mens du får BLINCYTO, da du kan ha behov for behandling eller dosejustering:

- dersom du opplever kramper, talevansker eller utydelig tale, forvirring og desorientering eller tap av balanse.
- dersom du får frysetokter eller skjelvninger eller føler deg varm, skal du måle temperaturen din da du kan ha feber, som kan være tegn på en infeksjon.
- dersom du utvikler en reaksjon når som helst i løpet av infusjonen, inkludert svimmelhet, følelse av å besvime, kvalme, hevelse i ansiktet, pustevansker, tung pust eller utslett.

Legen din eller sykepleier vil følge med for å se etter tegn og symptomer på disse reaksjonene.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid mens du får BLINCYTO. Legen din vil snakke med deg om forhåndsregler for vaksinerings av babyen din.

Før hver infusjonssyklus med BLINCYTO vil du bli gitt legemidler som bidrar til å redusere en potensielt livstruende komplikasjon, kjent som tumorlysesyndrom, som kan forårsakes av kjemiske forstyrrelser i blodet på grunn av nedbryting av døende kreftceller. Du vil kanskje også få legemidler for å redusere feber.

I løpet av behandlingen, spesielt de første dagene etter at behandlingen har startet, kan du få et alvorlig lavt antall hvite blodceller (nøytropeni), alvorlig lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøytropeni), forhøyede leverenzymmer eller forhøyet urinsyre. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å overvåke blodverdiene din under behandlingen med BLINCYTO.

Barn og ungdom

BLINCYTO skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og BLINCYTO

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjon

Fruktbare kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 48 timer etter siste behandling. Rådfør deg med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetoder.

Graviditet

Effektene av BLINCYTO ved bruk under graviditet er ikke kjent, men basert på virkningsmekanismene kan BLINCYTO være skadelig for ditt ufødte barn. Du skal ikke bruke BLINCYTO under graviditet, med mindre legen din mener det er den beste medisinen for deg.

Dersom du blir gravid under behandlingen med BLINCYTO, må du informere lege eller sykepleier om dette. Legen din vil diskutere med deg om forholdsregler angående vaksinasjon av barnet ditt.

Amming

Du må ikke amme under og i minst 48 timer etter siste behandling. Det er ukjent om BLINCYTO blir skilt ut i morsmelk, men en risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil, bruke tunge maskiner eller delta i risikofylte aktiviteter mens du får BLINCYTO. BLINCYTO kan forårsake nevrologiske problemer som svimmelhet, kramper, forvirring og koordinasjon- og balanseforstyrrelser.

BLINCYTO inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker BLINCYTO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan BLINCYTO administreres

BLINCYTO vil bli gitt til deg i en blodåre (intravenøst) kontinuerlig i 4 uker ved bruk av en infusjonspumpe (dette er 1 behandlingssyklus). Du vil så ha en 2 ukers pause hvor du ikke vil få infusjon. Infusjonskateteret vil være festet til deg hele tiden under hver behandlingssyklus.

BLINCYTO gis vanligvis i 2 behandlingssykluser. Dersom du responderer på BLINCYTO-behandlingen etter de to første syklusene, kan legen din avgjøre at du skal få opptil 3 ekstra behandlingssykluser. Hvor mange behandlingssykluser du vil få avhenger av hvordan du tåler og responderer på BLINCYTO. Legen din vil diskutere med deg om hvor lenge behandlingen vil vare. Behandlingen din kan også måtte avbrytes, avhengig av hvor godt du tåler BLINCYTO.

Det anbefales at du de første 9 dagene av behandlingen er på sykehus eller klinikk, under overvåkning av lege eller sykepleier som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft. Dersom du har eller har hatt nevrologiske problemer, anbefales det at du de første 14 dagene av behandlingen er på sykehus eller klinikk. Legen din vil diskutere med deg om hvorvidt du kan fortsette behandlingen hjemme, etter sykehusoppholdet. Det kan være behov for å skifte pose i løpet av behandlingen, en sykepleier vil i så tilfelle gjøre dette.

Legen din vil bestemme når infusjonsposen med BLINCYTO skal skiftes, og dette kan variere fra hver dag til hver 4. dag. Infusjonshastigheten kan være raskere eller saktere, avhengig av hvor ofte posen skiftes.

Din første syklus

Anbefalt startdose i din første syklus er 9 mikrogram per dag i 1 uke. Legen din kan så avgjøre om den neste dosen skal økes til 28 mikrogram per dag i behandlingsuke 2, 3 og 4.

Dine påfølgende sykluser

Dersom legen din bestemmer at du skal få flere sykluser med BLINCYTO, vil pumpen stilles inn til å gi en infusjon på en dose på 28 mikrogram per dag.

Legemidler som gis før hver syklus med BLINCYTO

Før behandlingen med BLINCYTO vil du få andre legemidler (premedisinering) som skal bidra til å redusere infusjonsreaksjoner og andre eventuelle bivirkninger. Disse kan omfatte kortikosteroider (f.eks. deksametason).

Infusjonskateter

Dersom du har et kateter til infusjon, er det svært viktig at du holder området rundt kateteret rent for å unngå infeksjon. Legen din eller sykepleier vil vise deg hvordan du rengjør området rundt kateteret.

Infusjonspumpe og intravenøse slanger

Du må ikke endre innstillingene på pumpen, selv om du får problemer eller pumpen gir fra seg alarmlyder. Enhver endring av pumpens innstillinger kan resultere i at dosen blir for høy eller for lav.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom:

- det er problem med pumpen eller pumpen gir fra seg alarmlyder.
- du tror at du kan ha blitt gitt mer BLINCYTO enn du skal, for eksempel dersom infusjonsposen er tom før neste planlagte posebytte.
- infusjonspumpen stopper uventet. Du må ikke prøve å starte pumpen igjen. Legen din vil bestemme når du skal få neste dose med BLINCYTO.

Legen din eller sykepleier vil gi deg råd om hvordan du legger opp daglige aktiviteter når du bruker infusjonspumpen. Kontakt legen din eller sykepleier dersom du har spørsmål.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- frysetokter, kuldegysninger, feber, rask hjerterytme, nedsatt blodtrykk, muskelverk, tretthet, hoste, pustevansker, forvirring, rødhet, hevelse eller puss ved eller i nærheten av infusjonsslangen – dette kan være tegn på en infeksjon.
- nevrologiske hendelser: skjelving (eller tremor), forvirring, forstyrrelser i hjernefunksjonene (encefalopati), problemer med å kommunisere (afasi), anfall (kramper).
- feber, hevelse, frysetokter, nedsatt eller økt blodtrykk og væske i lungene, som kan bli alvorlig – dette kan være tegn på et såkalt cytokinfrigjøringsyndrom.

Behandling med BLINCYTO kan forårsake redusert nivå av enkelte hvite blodceller, med eller uten feber (febril nøyтроpeni eller nøyтроpeni) eller kan føre til økte nivåer av kalium og urinsyre og fosfat i blodet, og redusert nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom). Legen din vil ta regelmessige blodprøver i løpet av behandlingen med BLINCYTO.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner i blodet som bakterie-, sopp-, virusinfeksjoner eller andre typer av infeksjoner
- redusert nivå av enkelt hvite blodceller, med eller uten feber ((febril) nøyтроpeni, leukopeni), redusert nivå av røde blodceller, redusert nivå av blodplater
- feber, hevelser, frysetokter, nedsatt eller økt blodtrykk og væske i lungene, som kan bli alvorlig (cytokinfrigjøringsyndrom)
- lavt nivå av kalium i blodet, lavt nivå av magnesium i blodet, høyt blodsukker, redusert appetitt

- får ikke sove
- hodepine, skjelving (eller tremor), svimmelhet
- lavt blodtrykk
- hoste
- kvalme, forstoppelse, diaré, magesmerter, oppkast, utslett
- ryggsmarter, smerter i armer/ben, smertefulle og opphovnede ledd, skjelettsmerter
- feber (pyreksi), hevelse i hender, ankler eller føtter, frysetokter, tretthet (fatigue), brystsmarter
- økte nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT)
- infusjonsreaksjoner kan omfatte, tungpustethet, rødme, hevelse i ansiktet, pustevansker, lavt blodtrykk, høyt blodtrykk.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlig infeksjon som kan resultere i organsvikt, sjokk eller som kan være dødelig (sepsis)
- lungebetennelse (pneumoni)
- økt nivå av hvite blodceller, reduserte nivåer av enkelte hvite blodceller (lymfopeni)
- feber, hevelser, frysetokter, nedsatt eller økt blodtrykk og væske i lungene, som kan bli alvorlig og dødelig (cytokinstorm), allergisk reaksjon
- redusert nivå av fosfat i blodet
- redusert nivå av protein i blodet, som forårsaker vannoppsamling
- komplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og som fører til økte nivåer av kalium, urinsyre og fosfat i blodet, redusert nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- forvirring, desorientering
- forstyrrelser i hjernefunksjonene (encefalopati) som problemer med å kommunisere (afasi), prikking i huden (parestesi), kramper, problemer med å tenke eller bearbeide tanker, problemer med hukommelsen
- rask hjerterytme (takykardi)
- hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller hals, noe som kan føre til vansker med å svelge eller puste
- lave nivåer av antistoffer kalt “immunglobuliner”, som hjelper immunsystemet med å bekjempe infeksjoner (redusert immunglobulin)
- endringer i blodet, inkludert økt bilirubinnivå
- økte nivåer av leverenzymmer (GGT).

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- en tilstand som forårsaker at det lekker væske fra de små blodårene og ut i kroppen (kapillærlekkasjesyndrom).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BLINCYTO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass:

- Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.

- Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning (BLINCYTO-oppløsning):

- Når den er avkjølt, må rekonstituert oppløsning brukes innen 24 timer. Alternativt kan hetteglassene oppbevares i romtemperatur (opp til 27 °C) i opptil 4 timer.

Fortynnet oppløsning (klargjort infusjonspose):

Dersom infusjonsposen byttes hjemme:

- Infusjonsposer som inneholder BLINCYTO infusjonsløsning blir levert i spesialemballasje som inneholder kjøleposer.
 - Åpne ikke pakken.
 - Oppbevar pakken i romtemperatur (opp til 27 °C).
 - Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
- Pakken åpnes av sykepleieren og infusjonsposene skal oppbevares i kjøleskap til infusjon.
- Ved oppbevaring i kjøleskap må infusjonsposer brukes innen 10 dager etter klargjøring.
- Når oppløsningen er i romtemperatur (opp til 27 °C) må den infunderes innen 96 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BLINCYTO

- Virkestoff er blinatumomab. Hvert hetteglass med pulver inneholder 38,5 mikrogram med blinatumomab. Rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker gir en endelig blinatumomab-konsentrasjon på 12,5 mikrogram/ml.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er sitronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, lysinhydroklorid, polysorbat 80 og natriumhydroksid.
- Oppløsningen (stabilisator) inneholder sitronsyremonohydrat (E330), lysinhydroklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan BLINCYTO ser ut og innholdet i pakningen

BLINCYTO er et pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning med BLINCYTO inneholder:

- 1 hetteglass med et hvitt til off-white pulver.
- 1 hetteglass med en fargeløs til svakt gul, klar oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tel: +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 4220550

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 33 321 13 22

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

Κύπρος
Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BLINCYTO infusjonsløsning administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon gitt med en konstant strømningshastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på opptil 96 timer.

Den anbefalte startdosen med BLINCYTO i den første syklusen er 9 mikrog/dag i uke 1 (de første 7 dagene) av behandlingen.

Dosen skal økes til 28 mikrog/dag fra uke 2 til og med uke 4 i den første syklusen. Alle påfølgende sykkluser skal doseres med 28 mikrog/dag i hele den 4 ukers lange behandlingsperioden.

En terapeutisk dose på 9 mikrog/dag eller 28 mikrog/dag skal administreres til pasienten ved å gi totalt 240 ml BLINCYTO infusjonsløsning i en av 4 konstante infusjonshastigheter med egnet infusjonsvarighet:

- Infusjonshastighet på 10 ml/t i løpet av 24 timer
- Infusjonshastighet på 5 ml/t i løpet av 48 timer
- Infusjonshastighet på 3,3 ml/t i løpet av 72 timer
- Infusjonshastighet på 2,5 ml/t i løpet av 96 timer

Valg av infusjonsvarigheten og av hvor ofte infusjonsposene må byttes bestemmes av behandlende lege. Den totale terapeutiske dosen med BLINCYTO som gis endres ikke.

Aseptisk klargjøring

Aseptisk håndtering er helt nødvendig ved klargjøring av infusjonen.

Klargjøring av BLINCYTO:

- skal utføres under aseptiske forhold av personer med opplæring som er i samsvar med retningslinjer for god praksis, spesielt med tanke på aseptisk klargjøring av parenterale produkter.
- skal skje under en avtrekkshette for laminær strøm eller i et biologisk sikkerhetskabinett ved bruk av standard forhåndsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.

Det er svært viktig at instruksjonene for klargjøring og administrering som er gitt i dette avsnittet følges nøye, for å minimere medisineringsfeil (inkludert underdosering og overdosering).

Spesielle instruksjoner for å sikre nøyaktig klargjøring

- En oppløsning (stabilisator) i BLINCYTO-pakningen brukes til å smøre den ferdigfylte infusjonsposen før rekonstituert BLINCYTO tilsettes. **Bruk ikke denne oppløsningen (stabilisator) til rekonstituering av BLINCYTO pulver til konsentrat.**
- Den totale mengden av den rekonstituerte og fortynnede BLINCYTO vil være mer enn den mengden som skal administreres til pasienten (240 ml). Dette er for å ta høyde for svinn i infusjonsslangene og for å sikre at pasienten mottar full dose med BLINCYTO.
- Når en infusjonspose klargjøres, fjernes all luft fra infusjonsposen. Dette er spesielt viktig når en flyttbar infusjonspumpe brukes.
- Bruk de spesifikke mengdene som er beskrevet i instruksjonene for rekonstituering og fortynning nedenfor, for å minimere feilberegning.

Andre instruksjoner

- BLINCYTO er forlikelig med infusjonsposer/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksyltalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Pumpespesifikasjoner: Infusjonspumpen som brukes til administrering av BLINCYTO infusjonsvæske, oppløsning skal være programmerbar, låsbar og skal ha en alarm. Pumper av elastomer skal ikke brukes.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Spesifikke instruksjoner er gitt for rekonstituering og fortynning av hver enkelt dose og for infusjonstid. Kontroller den foreskrevne dosen og infusjonstiden for BLINCYTO og finn egnet fremgangsmåte for klargjøring av dose i listen nedenfor. Følg trinnene for rekonstituering av BLINCYTO og klargjøring av infusjonsposen.

- a) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t
- b) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t
- c) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t
- d) for 9 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t
- e) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t
- f) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t
- g) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t
- h) for 28 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t

Før klargjøring, påse at du har følgende utstyr tilgjengelig:

Dose	Infusjonstid (t)	Infusjonshastighet (ml/t)	Antall BLINCYTO-pakninger
9 mikrog/dag	24	10	1
	48	5	1
	72	3.3	1
	96	2.5	2
28 mikrog/dag	24	10	1
	48	5	2
	72	3.3	3
	96	2.5	4

Dette utstyret er også nødvendig, men **ikke** inkludert i pakningen

- Sterile engangssprøyter
- Nåler med tykkelse 21-23 (anbefalt)
- Vann til injeksjonsvæsker
- Infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
 - o For å minimere antall aseptiske overføringer, bruke en ferdigfylt infusjonspose på 250 ml.
Doseberegninger for BLINCYTO er basert på en vanlig overskuddsmengde på 265 til 275 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
 - o Bruk kun infusjonsposer/pumpekassetter av polyolefin, PVC non-dietylheksyltalat (non-DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Intravenøse slanger av polyolefin, PVC non-DEHP eller EVA med et integrert, sterilt ikke-pyrogen filter på 0,2 µm med lav proteinbindingsgrad
 - o Påse at slangene er fortlidelige med infusjonspumpen.

a) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t*

1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning ((stabilisator).
3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette injeksjonsvann i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
5. Bruk en sprøyte på 1 ml til aseptisk overføring av 0,83 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

b) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t*

1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**

- Ved å tilsette injeksjonsvann i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 1,7 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- c) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette sterilt injeksjonsvannet i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 2,5 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- d) *Klargjøring av BLINCYTO 9 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk to hetteglass BLINCYTO pulver til konsentrat. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**

- **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette sterilt injeksjonsvannet i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 3,3 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,0 ml fra ett hetteglass og de resterende 1,3 ml fra det andre hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- e) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 24 timer med en infusjonshastighet på 10 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres ett hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette injeksjonsvannet i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 2,6 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.
- f) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 48 timer med en infusjonshastighet på 5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk to hetteglass BLINCYTO. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**

- **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette injeksjonsvann uten konserveringsmidler i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 5,2 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,7 ml fra ett hetteglass og de resterende 2,5 ml fra det andre hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen, og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

g) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 72 timer med en infusjonshastighet på 3,3 ml/t*

1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
3. Bruk tre hetteglass BLINCYTO. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO pulver til konsentrat med 3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonsvannet sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette injeksjonsvannet i pulveret for konsentrat oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 8 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,8 ml fra hvert av de to første hetteglassene og de resterende 2,4 ml fra det tredje hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

- h) *Klargjøring av BLINCYTO 28 mikrog/dag gitt i løpet av 96 timer med en infusjonshastighet på 2,5 ml/t*
1. Bruk en infusjonspose ferdigfylt med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som vanligvis inneholder en total mengde på 265 til 275 ml.
 2. For å smøre infusjonsposen brukes en sprøyte til aseptisk overføring av 5,5 ml oppløsning (stabilisator) til infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset med resterende oppløsning (stabilisator).
 3. Bruk fire hetteglass BLINCYTO. Ved hjelp av en sprøyte rekonstitueres hvert hetteglass med BLINCYTO med 3 ml sterilt vann uten konserveringsmidler til injeksjoner. Det sterile injeksjonsvannet uten konserveringsmidler sprøytes mot siden av hetteglasset under rekonstituering. Virvle innholdet forsiktig rundt for å unngå for mye skumdannelse. **Må ikke ristes.**
 - **BLINCYTO pulver til konsentrat må ikke rekonstitueres med oppløsningen (stabilisator).**
 - Ved å tilsette sterilt injeksjonsvannet i pulveret oppnås en total mengde på 3,08 ml med en endelig BLINCYTO-konsentrasjon på 12,5 mikrog/ml.
 4. Kontroller visuelt den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging under rekonstitueringen og før infusjon. Den ferdige oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. **Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklar eller har utfellinger.**
 5. Bruk en sprøyte til aseptisk overføring av 10,7 ml med rekonstituert BLINCYTO til infusjonsposen (2,8 ml fra hvert av de tre første hetteglassene og de resterende 2,3 ml fra det fjerde hetteglasset). Bland forsiktig innholdet i posen for å unngå skumdannelse. Kast all resterende rekonstituert BLINCYTO-oppløsning.
 6. Under aseptiske forhold festes de intravenøse slangene til infusjonsposen med det integrerte, sterile filteret (0,2 mikrometer).
 7. Fjern luft fra infusjonsposen og prime den intravenøse infusjonsslangen **kun** med den klargjorte infusjonsvæsken. **Må ikke primes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.**
 8. Oppbevares ved 2 °C – 8 °C dersom den ikke brukes umiddelbart.

For instruksjoner vedrørende administrering, se pkt.4.2.

Administrasjonsmåte

Viktig: Infusjonsslangen skal ikke skylles mens den er koblet til pasienten, da dette forårsaker administrering av en utilsiktet bolus med BLINCYTO. BLINCYTO skal gis via en dedikert lumen.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon gitt med en konstant strømningshastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på opptil 96 timer.

BLINCYTO infusjonsløsning administreres gjennom intravenøs slange med et integrert, sterilt, ikke-pyrogen filter på 0,2 mikrometer med lav proteinbindingsgrad.

Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnede hetteglass:

3 år (2°C – 8°C)

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Dersom den ikke fortynnes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar.

Fortynnet oppløsning (klargjort infusjonspose)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 10 dager ved 2 °C – 8 °C eller 96 timer ved eller under 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør klargjorte infusjonsposer brukes umiddelbart. Dersom de ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynningen har blitt gjort i kontrollerte og validerte aseptiske omgivelser.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE OG LIKHET FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

- **Likhet**

CHMP mener at BLINCYTO ikke er lik allerede godkjente legemidler mot sjeldne sykdommer, i henhold til artikkel 3 i kommisjonens forordning (EF) nr. 847/2000. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).