**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 38,5 microgrammes de blinatumomab.

La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables aboutit à une concentration finale de blinatumomab de 12,5 microgrammes/mL.

Le blinatumomab est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

Poudre de BLINCYTO (poudre pour solution à diluer) : Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solution (stabilisant) : Solution limpide, incolore à légèrement jaune de pH 7,0.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes.

L'hospitalisation est recommandée pour l'instauration du traitement au minimum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle.

Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteinte du système nerveux central (SNC) cliniquement significative (voir rubrique 4.4), l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 14 premiers jours du premier cycle. Lors du second cycle, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance à BLINCYTO lors du premier cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques lors du second cycle ont été observés.

Pour toutes les initiations des cycles ultérieurs et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.

Posologie

Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Un cycle de traitement est constitué de 4 semaines de perfusion continue. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de repos sans traitement de 2 semaines.

Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh*) après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Dose recommandée (pour les patients pesant au moins 45 kg) :

| Cycle 1 | | Période de repos sans traitement de 2 semaines (Jours 29 à 42) | Cycle 2 et cycles ultérieurs (Jours 1 à 28) |
|---|---|---|---|
| Dose initiale Jours 1 à 7 | Dose ultérieure Jours 8 à 28 | | |
| 9 microgrammes/jour en perfusion continue | 28 microgrammes/jour en perfusion continue | | 28 microgrammes/jour en perfusion continue |

*Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels*

Une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.

L'utilisation d'antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

*Traitement de pré-phase chez les patients ayant une charge tumorale élevée*

Chez les patients ayant un taux de blastes leucémiques médullaires ≥ 50 % ou un taux de blastes leucémiques dans le sang périphérique > 15 000/microlitre, traiter par la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour).

*Adaptations posologiques*

L'arrêt temporaire ou définitif, le cas échéant, du traitement par BLINCYTO doit être envisagé en cas de survenue des toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) suivantes (voir rubrique 4.4) : syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale, toxicité neurologique, élévation des enzymes hépatiques et toute autre toxicité cliniquement pertinente.

Si l'interruption du traitement après un événement indésirable n'excède pas 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un événement indésirable, démarrer un nouveau cycle. Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO, à l'exception des cas décrits différemment dans le tableau ci-dessous.

| Toxicité | Grade* | Conduite à tenir |
|---|---|---|
| Syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale | Grade 3 | Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à la résolution, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. |
| | Grade 4 | Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO. |
| Toxicité neurologique | Convulsions | Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO en cas de survenue de plus d'une série de convulsions. |
| | Grade 3 | Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère) pendant au moins 3 jours, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 24 mg de dexaméthasone. Ensuite réduire la dexaméthasone par étapes sur 4 jours. Si la toxicité est survenue à la dose de 9 microgrammes/jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO. |
| | Grade 4 | Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO. |
| Élévation des enzymes hépatiques | Grade 3 | Si cliniquement pertinent, interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère), puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. |
| | Grade 4 | Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO. |
| Autres effets indésirables cliniquement pertinents (selon l'appréciation du médecin traitant) | Grade 3 | Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère), puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. |
| | Grade 4 | Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO. |

*Grades déterminés selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.0 du National Cancer Institute (NCI). Grade 3 = effet indésirable sévère et grade 4 = effet indésirable engageant le pronostic vital.

*Populations particulières*

*Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥65 ans), voir rubrique 5.1. L'expérience avec BLINCYTO chez les patients ≥ 75 ans est limitée.

*Insuffisance rénale*

D'après les données de pharmacocinétique, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

*Insuffisance hépatique*

D'après les données de pharmacocinétique, aucun effet de la fonction hépatique initiale sur l'exposition au blinatumomab n'est attendu et une adaptation de la dose initiale n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO chez les enfants et adolescents n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

**Remarque importante : Ne pas purger les tubulures une fois posées sur le patient, car cela entraînerait un bolus accidentel du BLINCYTO à administrer. BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.**

Pour les instructions concernant la manipulation et la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

La solution pour perfusion de BLINCYTO doit être administrée en utilisant une tubulure intraveineuse équipée d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.

Une dose thérapeutique de 9 microgrammes/jour ou 28 microgrammes/jour doit être administrée au patient en perfusant un volume total de 240 mL de solution pour perfusion de BLINCYTO selon l'un des 4 débits constants et durées de perfusion associées :

- Débit de perfusion de 10 mL/h pendant une durée de 24 heures
- Débit de perfusion de 5 mL/h pendant une durée de 48 heures
- Débit de perfusion de 3,3 mL/h pendant une durée de 72 heures
- Débit de perfusion de 2,5 mL/h pendant une durée de 96 heures

La durée de perfusion doit être choisie par le médecin traitant en tenant compte de la fréquence de changement de la poche à perfusion. La dose thérapeutique cible de BLINCYTO délivrée ne change pas.

*Changement de la poche à perfusion*

Pour des raisons de stérilité, la poche à perfusion doit être changée au moins toutes les 96 heures par un professionnel de santé.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements neurologiques

Des événements neurologiques incluant des événements d'issue fatale ont été observés. Les événements neurologiques de grade ≥ 3 (sévères ou engageant le pronostic vital) (CTCAE version 4.0) survenus suite à l'initiation de l'administration du blinatumomab incluaient : encéphalopathie, crises convulsives, troubles de l'élocution, troubles de la conscience, confusion et désorientation, et troubles de la coordination et de l'équilibre.
Le délai médian de survenue d'un événement neurologique à compter de l'initiation du traitement par blinatumomab était de 9 jours. Dans la majorité des cas, les événements se sont résolus après l'interruption du traitement.

Le taux de toxicités neurologiques, incluant troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion, a été plus élevé chez les patients âgés.
Un taux plus élevé d'événements neurologiques (tels que tremblements, vertiges, état confusionnel, encéphalopathie et ataxie) a été démontré chez les patients ayant des antécédents médicaux de signes et symptômes neurologiques (tels que vertiges, hypoesthésie, hyporéflexie, tremblements, dysesthésie, paresthésie, troubles de la mémoire). Le délai médian de survenue d'un événement neurologique chez ces patients était de 12 jours.

L'expérience chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cliniquement significative du système nerveux central (SNC) (par exemple épilepsie, crises convulsives, parésie, aphasie, accident vasculaire cérébral, atteintes cérébrales sévères, démence, maladie de Parkinson, syndrome cérébelleux, syndrome cérébral organique, psychoses) est limitée du fait qu'ils étaient exclus des études cliniques. Le taux d'événements neurologiques pourrait être plus élevé dans cette population. Les bénéfices potentiels du traitement doivent être attentivement évalués au regard du risque d'événements neurologiques et une attention accrue doit être exercée lorsque BLINCYTO est administré à ces patients.

L'expérience avec le blinatumomab chez les patients présentant une LAL active, documentée et propagée au SNC ou au liquide céphalo-rachidien (LCR) est limitée. Cependant, des patients ont été traités par le blinatumomab dans des études cliniques après élimination complète des blastes présents dans le LCR par une thérapie spécifique du SNC (telle qu'une chimiothérapie intrathécale). Par conséquent, une fois le LCR exempt de blastes, le traitement par BLINCYTO peut être initié.

Il est recommandé qu'un examen neurologique soit réalisé chez les patients avant d'initier le traitement par BLINCYTO et que les patients soient surveillés pour détecter les signes et symptômes d'évènements neurologiques (par exemple test d'écriture). La prise en charge de ces signes et symptômes jusqu'à leur résolution peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2). En cas de crises convulsives, une prophylaxie secondaire par des médicaments anticonvulsivants appropriés (par exemple lévétiracétam) est recommandée.

Infections

Des infections graves incluant sepsis, pneumonies, bactériémies, infections opportunistes et infections au niveau du site du cathéter, dont certaines engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été observées chez des patients recevant le blinatumomab. L'incidence d'infections graves était plus élevée chez les patients ayant un score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2. L'expérience avec BLINCYTO chez les patients présentant une infection active non contrôlée est limitée.

Les patients recevant BLINCYTO doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'infection et traités de façon appropriée. La prise en charge des infections peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Syndrome de relargage de cytokines et réactions à la perfusion

Un syndrome de relargage de cytokines (SRC), pouvant engager le pronostic vital ou être fatal (grade ≥ 4), a été rapporté chez des patients recevant BLINCYTO (voir rubrique 4.8).

Les événements indésirables graves pouvant être des signes et symptômes de SRC étaient : pyrexie, asthénie, céphalées, hypotension, augmentation de la bilirubine totale et nausées ; ces événements ont entraîné peu fréquemment l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO. Le délai médian de survenue d'un événement de SRC était de 2 jours. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes de ces événements.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et un syndrome de fuite capillaire (SFC, par exemple hypotension, hypoalbuminémie, œdème et hémoconcentration) ont été associés fréquemment au SRC (voir rubrique 4.8). Les patients présentant un syndrome de fuite capillaire doivent être pris en charge immédiatement.

Un syndrome d'activation macrophagique/lymphohistiocytose hémophagocytaire (SAM/LH) a été rapporté peu fréquemment dans le contexte d'un SRC.

Le tableau clinique des réactions à la perfusion ne permet pas toujours de les distinguer des manifestations du SRC (voir rubrique 4.8). Les réactions à la perfusion ont été généralement rapides, survenant dans les 48 heures après le début de la perfusion. Chez certains patients toutefois, les réactions à la perfusion ont été plus tardives ou sont survenues lors des cycles ultérieurs. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter les réactions à la perfusion, en particulier au début des premier et deuxième cycles de traitement et traités de façon appropriée. L'utilisation d'antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour aider à diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT), pouvant engager le pronostic vital ou être fatal (grade ≥ 4), a été observé chez des patients recevant BLINCYTO.

Des mesures prophylactiques appropriées incluant une hydratation intensive et un traitement hypo-uricémiant (tel que allopurinol ou rasburicase) doivent être prises pour prévenir et traiter un SLT pendant le traitement par BLINCYTO, en particulier chez les patients présentant une leucocytose élevée ou une charge tumorale élevée. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes ou symptômes de SLT, avec notamment une surveillance de la fonction rénale et de l'équilibre hydrique pendant les 48 premières heures suivant la première perfusion. Dans les études cliniques, l'incidence de SLT était accrue chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale légère ou ayant une fonction rénale normale. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Neutropénie et neutropénie fébrile

Des cas de neutropénie et de neutropénie fébrile, dont certains engageant le pronostic vital, ont été observés chez des patients recevant BLINCYTO. Les paramètres biologiques (incluant, mais de façon non exhaustive, les taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles) doivent être surveillés en routine pendant la perfusion de BLINCYTO, en particulier pendant les 9 premiers jours du premier cycle, et les anomalies traitées de façon appropriée.

Élévation des enzymes hépatiques

Le traitement par BLINCYTO a été associé à des élévations transitoires des enzymes hépatiques. Dans la majorité des cas, les événements ont été observés au cours de la première semaine suivant

l'initiation du traitement et n'ont pas nécessité l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.8).

Les taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubinémie totale doivent être contrôlés avant le début du traitement et pendant le traitement par BLINCYTO, en particulier pendant les 48 premières heures des 2 premiers cycles. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des anomalies de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montrant une leucoencéphalopathie ont été observées chez des patients traités par BLINCYTO, en particulier chez des patients ayant reçu antérieurement une irradiation crânienne et une chimiothérapie antileucémique (incluant le méthotrexate à dose élevée par voie systémique ou la cytarabine par voie intrathécale). La signification clinique de ces anomalies de l'imagerie n'est pas connue.

Compte tenu de la possibilité de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), les patients doivent être surveillés pour détecter des signes et symptômes. En cas d'événements suspects, la consultation d'un neurologue, une IRM cérébrale et une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) doivent être envisagées, voir rubrique 4.8.

Vaccinations

L'innocuité de la vaccination avec des vaccins à virus vivant pendant ou après le traitement par BLINCYTO n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant au moins les 2 semaines précédant le début du traitement par BLINCYTO, pendant le traitement et jusqu'à la récupération d'un taux normal de lymphocytes B après le dernier cycle de traitement.

Compte tenu de la possibilité de déplétion en cellules B chez les nouveau-nés suite à l'exposition au blinatumomab pendant la grossesse, les nouveau-nés doivent être surveillés pour détecter une déplétion en cellules B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à la récupération du nombre de cellules B du nourrisson (voir rubrique 4.6).

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BLINCYTO et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses ont été observées lors du traitement par BLINCYTO. Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation (y compris la reconstitution et la dilution) et l'administration afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage) (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une durée de perfusion de 24 heures, c'est-à-dire qu'il est considéré «essentiellement sans sodium».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Les résultats d'un test *in vitro* sur des hépatocytes humains semblent indiquer que le blinatumomab n'a pas d'effet sur les activités enzymatiques des CYP450.

L'instauration du traitement par BLINCYTO est responsable de la libération transitoire de cytokines pendant les premiers jours du traitement, ce qui peut inhiber les enzymes CYP450. Chez les patients recevant des médicaments qui sont des substrats du CYP450 et des protéines de transport, avec une marge thérapeutique étroite, les effets indésirables (par exemple warfarine) et les concentrations du médicament (par exemple ciclosporine) doivent être surveillés pendant cette période. La dose du médicament concomitant doit être adaptée si nécessaire.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude de toxicité sur la reproduction avec le blinatumomab n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal réalisée chez la souris, la molécule murine de substitution a traversé la barrière placentaire et n'a pas induit d'embryotoxicité ou de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les déplétions attendues en cellules B et T ont été observées chez les souris gestantes, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez les fœtus.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du blinatumomab chez les femmes enceintes.

Le blinatumomab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel soit supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le blinatumomab et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

En cas d'exposition durant la grossesse, une déplétion en cellules B peut être attendue chez les nouveau-nés compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés pour détecter une déplétion en cellules B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à la récupération du nombre de cellules B du nourrisson (voir rubrique 4.4).

Allaitement.

L'excrétion du blinatumomab dans le lait maternel ou de ses métabolites n'est pas connue. D'après ses propriétés pharmacologiques, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, par mesure de précaution, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par le blinatumomab et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Les effets du blinatumomab sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Dans les études de toxicologie de 13 semaines menées avec la molécule murine de substitution, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le blinatumomab a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une confusion et une désorientation, des troubles de la coordination et de l'équilibre, des crises convulsives et des troubles de la conscience peuvent survenir (voir rubrique 4.4). Compte tenu de la possibilité d'évènements neurologiques, les patients recevant le blinatumomab doivent s'abstenir de conduire ou d'exercer des professions ou activités à risque telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant l'administration du blinatumomab. Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent développer des évènements neurologiques.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans l'étude clinique pivot (N = 189).

Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (31,7 %), évènements neurologiques (16,4 %), neutropénie/neutropénie fébrile (15,3 %), syndrome de relargage de cytokines (0,5 %) et syndrome de lyse tumorale (0,5 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : réactions à la perfusion (67,2 %), infections (63,0 %), pyrexie (59,8 %), céphalées (34,4 %), neutropénie fébrile (28 %), œdème périphérique (25,9 %), nausées (24,3 %), hypokaliémie (23,8 %), constipation (20,6 %), anémie (20,1 %), toux (18,5 %), diarrhée (18,0 %), tremblement (17,5 %), neutropénie (17,5 %), douleurs abdominales (16,9 %), insomnie (15,3 %), fatigue (15,3 %) et frissons (15,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence ont été déterminées à partir du taux d'incidence brut rapporté pour chaque effet indésirable dans l'étude clinique pivot (N = 189). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| **Classe de système d'organes MedDRA** | **Très fréquent (≥ 1/10)** | **Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)** | **Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)** |
|---|---|---|---|
| Infections et infestations | Infections bactériennes[a, b]<br>Infections fongiques[a, b]<br>Infections virales[a, b]<br>Infections par d'autres pathogènes[b] | Sepsis<br>Pneumonie | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie fébrile<br>Anémie<br>Neutropénie<br>Thrombopénie<br>Leucopénie | Leucocytose<br>Lymphopénie | |
| Affections du système immunitaire | Syndrome de relargage de cytokines[a] | Tempête de cytokines<br>Hypersensibilité | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie<br>Hypomagnésémie<br>Hyperglycémie<br>Diminution de l'appétit | Hypophosphatémie<br>Hypoalbuminémie<br>Syndrome de lyse tumorale | |
| Affections psychiatriques | Insomnie | État confusionnel[a]<br>Désorientation | |
| Affections du système nerveux | Céphalées<br>Tremblement[a]<br>Vertiges | Encéphalopathie[a]<br>Aphasie<br>Paresthésies<br>Convulsions<br>Troubles cognitifs<br>Troubles de la mémoire | |
| Affections cardiaques | | Tachycardie | |
| Affections vasculaires | Hypotension | | Syndrome de fuite capillaire |

| Classe de système d'organes MedDRA | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) |
|---|---|---|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées<br>Constipation<br>Diarrhée<br>Douleurs abdominales<br>Vomissements | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Douleurs dorsales<br>Extrémités douloureuses<br>Arthralgies<br>Douleurs osseuses | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie<br>Œdème périphérique<br>Frissons<br>Fatigue<br>Douleur thoracique | Œdème | |
| Investigations | Augmentation de l'alanine aminotransférase[a]<br>Augmentation de l'aspartate aminotransférase[a] | Diminution des immunoglobulines<br>Augmentation de la bilirubinémie<br>Élévation des enzymes hépatiques (gamma-glutamyl transférase) | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Réactions à la perfusion (et symptômes associés incluant respiration sifflante, flush, œdème du visage, dyspnée, hypotension et hypertension) | | |

[a] Des informations supplémentaires sont présentées dans la section « Description de certains effets indésirables ».
[b] Groupes de termes de haut niveau MedDRA (MedDRA version 16.1).

Description d'effets indésirables sélectionnés

*Événements neurologiques*

Dans l'étude clinique pivot (N=189), 51,9 % des patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables neurologiques (incluant des troubles psychiatriques), impliquant essentiellement le système nerveux central. Des effets indésirables neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont été observés respectivement chez 16,4 % et 12,7 % des patients ; les plus fréquents étaient : encéphalopathie, tremblement et état confusionnel. Une encéphalopathie fatale a été rapportée ; cependant, la majorité des événements neurologiques (74,5 %) ont été cliniquement réversibles et se sont résolus après l'interruption de BLINCYTO. Le délai médian de survenue d'un événement neurologique était de 9 jours. Pour la prise en charge clinique des événements neurologiques, voir rubrique 4.4.

*Infections*

Des infections fongiques, bactériennes et virales engageant le pronostic vital ou d'issue fatale (grade ≥ 4) ont été rapportées chez des patients traités par BLINCYTO. De plus, des réactivations d'infections virales (par exemple Polyomavirus (BK)) ont été observées. L'incidence d'infections graves était plus élevée chez les patients ayant un score de performance ECOG initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2. Pour la prise en charge clinique des infections, voir rubrique 4.4.

*Syndrome de relargage de cytokines (SRC)*

Dans l'étude clinique pivot (N=189), des réactions graves de SRC ont été rapportées chez 0,5 % des patients, le délai médian de survenue étant de 2 jours. Pour la prise en charge clinique du SRC, voir rubrique 4.4.

*Élévation des enzymes hépatiques*

Dans l'étude clinique pivot (N=189), des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 27,5 % des patients. Des effets indésirables graves et de grade ≥ 3 (tels qu'augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et augmentation de la bilirubinémie) ont été observés respectivement chez 2,1 % et 15,3 % des patients. Le délai médian jusqu'au premier événement était de 3 jours à compter du début du traitement d'initiation par BLINCYTO. Les effets indésirables hépatiques ont été généralement de courte durée et se sont résolus rapidement, souvent sans interruption du traitement par BLINCYTO. Pour la prise en charge clinique de l'élévation des enzymes hépatiques, voir rubrique 4.4.

*Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive*

La leucoencéphalopathie a été rapportée. Les patients dont l'IRM ou la TDM cérébrale était évocateur d'une leucoencéphalopathie présentaient des événements indésirables graves concomitants incluant état confusionnel, tremblement, troubles cognitifs, encéphalopathie et convulsions. Bien qu'il existe un risque de développement de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), aucun cas de LEMP n'a été rapporté dans l'étude pivot.

<u>Population pédiatrique</u>

L'expérience chez les enfants et adolescents est limitée. BLINCYTO a été évalué dans une étude de phase I/II de recherche de dose/à doses croissantes chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire. À une dose plus élevée que la dose recommandée chez les patients adultes, un cas d'insuffisance cardiaque fatale est survenu dans le contexte d'un syndrome de lyse tumorale (SLT) et d'un syndrome de relargage de cytokines (SRC) engageant le pronostic vital, voir rubrique 4.4.

<u>Autres populations particulières</u>

L'expérience avec BLINCYTO chez les patients ≥ 75 ans est limitée. En général, la sécurité a été comparable chez les patients âgés (≥ 65 ans) et chez les patients de moins de 65 ans traités par BLINCYTO. Cependant, les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter des événements neurologiques graves tels que troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion.

La sécurité de BLINCYTO chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée.

<u>Immunogénicité</u>

Dans l'étude clinique pivot (N = 189), moins de 1,4 % des patients traités par le blinatumomab était positif pour les anticorps de liaison et neutralisants anti-blinatumomab. Tous les patients positifs pour

les anticorps de liaison étaient également positifs pour les anticorps neutralisants anti-blinatumomab. Le développement d'anticorps anti-blinatumomab pourrait modifier la pharmacocinétique du blinatumomab.

En cas de suspicion de développement des anticorps anti-blinatumomab ayant un effet cliniquement significatif, contacter le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché afin de discuter des tests de détection d'anticorps. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### 4.9 Surdosage

Des surdosages ont été observés, dont un cas chez un patient qui a reçu une dose représentant 133 fois la dose thérapeutique recommandée de BLINCYTO administrée sur une courte durée. Les surdosages ont entraîné des effets indésirables qui étaient cohérents avec les réactions observées à la dose thérapeutique recommandée et consistaient notamment en fièvre, tremblements et céphalées. En cas de surdosage, la perfusion doit être interrompue temporairement et le patient doit être surveillé. La reprise du traitement par BLINCYTO à la dose thérapeutique correcte doit être envisagée après la résolution de toutes les toxicités et au moins 12 heures après l'interruption de la perfusion (voir rubrique 4.2).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques, Code ATC : L01XC19.

Mécanisme d'action

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T (*Bi-specific T cell engager*) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en liant le CD3 dans le complexe TCR (*T-cell receptor*) et le CD19 présent sur les cellules B saines et malignes. L'activité antitumorale de l'immunothérapie par le blinatumomab ne dépend pas des lymphocytes T portant un TCR spécifique ou des peptides antigéniques présentés par les cellules cancéreuses, mais est de nature polyclonale et indépendante des molécules HLA (*human leukocyte antigen*) présentes sur les cellules cibles. Le blinatumomab induit la formation d'une synapse cytolytique entre le lymphocyte T et la cellule tumorale libérant des enzymes protéolytiques pour tuer les cellules cibles en prolifération et quiescentes. Le blinatumomab est associé à une régulation positive transitoire des molécules d'adhérence cellulaire, la synthèse de protéines cytolytiques, la libération de cytokines inflammatoires et la prolifération des lymphocytes T, et entraîne l'élimination des cellules CD19+.

Effets pharmacodynamiques

Des réponses pharmacodynamiques immunitaires uniformes ont été observées chez les patients étudiés. Pendant la perfusion intraveineuse continue de 4 semaines, la réponse pharmacodynamique a été caractérisée par une activation et une redistribution initiale des lymphocytes T, une déplétion rapide en cellules B périphériques et une élévation transitoire des cytokines.

La redistribution des lymphocytes T périphériques (c'est-à-dire l'adhésion des lymphocytes T à l'endothélium vasculaire et/ou transmigration dans les tissus) est survenue après le début de la perfusion du blinatumomab ou après une augmentation de la dose. Les taux de lymphocytes T ont d'abord diminué pendant 1 à 2 jours puis sont revenus aux valeurs initiales dans les 7 à 14 jours pour

la majorité des patients. Une augmentation du taux de lymphocytes T au-dessus de la valeur initiale (expansion des lymphocytes T) a été observée chez quelques patients.

Pour la majorité des patients, le taux de cellules B périphériques a diminué rapidement à une valeur indétectable pendant le traitement aux doses ≥ 5 microgrammes/$m^2$/jour ou ≥ 9 microgrammes/jour. Aucune récupération des taux de cellules B périphériques pendant la période de repos de 2 semaines entre les cycles de traitement n'a été observée. Une déplétion incomplète en cellules B a été constatée aux doses de 0,5 microgrammes/$m^2$/jour et 1,5 microgrammes/$m^2$/jour et chez quelques patients non-répondeurs à des doses plus élevées.

Les taux de cytokines incluant IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α et IFN-γ ont été mesurés et l'IL-6, l'IL-10 et l'IFN-γ étaient les plus élevés. Une élévation transitoire des taux de cytokines a été observée au cours des deux premiers jours suivant le début de la perfusion du blinatumomab. Les taux élevés de cytokines sont revenus aux valeurs initiales dans les 24 à 48 heures pendant la perfusion. Lors des cycles suivants, une élévation des cytokines est survenue chez un nombre plus faible de patients, et avec une intensité moindre que pendant les 48 heures initiales du premier cycle de traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

Au total, 225 patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire ont été exposés à BLINCYTO lors des études cliniques.

BLINCYTO a été évalué dans une étude de phase II multicentrique, en ouvert, à un seul bras, menée chez 189 patients. Les critères d'inclusion étaient : patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (en rechute avec une première rémission d'une durée ≤ 12 mois lors du premier traitement de rattrapage, ou en rechute ou réfractaire après le premier traitement de rattrapage, ou en rechute dans les 12 mois suivant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et avec un taux de blastes médullaires ≥ 10 %).

Les patients avaient reçu une prémédication avec une prophylaxie obligatoire du liquide céphalorachidien consistant en un traitement intrathécal conformément aux recommandations nationales ou institutionnelles, dans la semaine précédant le début du traitement par le blinatumomab. BLINCYTO était administré en perfusion intraveineuse continue. Lors du premier cycle, la dose initiale était de 9 microgrammes/jour pendant la semaine 1, puis de 28 microgrammes/jour pendant les 3 semaines suivantes. La dose cible de 28 microgrammes/jour était administrée lors du cycle 2 et des cycles suivants en commençant le jour 1 de chaque cycle. Une adaptation posologique était possible en cas d'événements indésirables. La population traitée incluait 189 patients ayant reçu au moins une perfusion de BLINCYTO ; le nombre moyen de cycles par patient était de 1,6. Les patients qui avaient répondu à BLINCYTO mais avaient rechuté ensuite avaient la possibilité d'être traités à nouveau par BLINCYTO. Chez les patients traités, l'âge médian était de 39 ans (intervalle : 18 à 79 ans, dont 25 patients ≥ 65 ans), 64 patients sur 189 (33,9 %) avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant le traitement par BLINCYTO et 32 sur 189 (16,9 %) avaient reçu antérieurement plus de 2 traitements de rattrapage.

Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète/rémission complète avec récupération hématologique partielle (RC/RCh*) au cours de 2 cycles de traitement par BLINCYTO. Quatre-vingt-un patients sur 189 (42,9 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement, la majorité des réponses (64 sur 81) étant observée pendant le premier cycle de traitement. Dans la population âgée (≥ 65 ans), 11 patients sur 25 (44,0 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement (voir rubrique 4.8 pour les données de sécurité chez les patients âgés). Quatre patients ont obtenu une RC pendant les cycles de consolidation, soit un taux cumulé de RC de 35,4 % (67/189 ; IC 95 % : 28,6 % ; 42,7 %). Trente-deux patients sur 189 (17 %) ont reçu une allogreffe de CSH pendant la RC/RCh* induite par BLINCYTO (voir tableau 1).

**Tableau 1. Résultats d'efficacité chez des patients ≥ 18 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire**

| | **n (%)**<br>**n = 189** | **IC 95 %** |
|---|---|---|
| Rémission complète (RC)[1]/Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh*)[2] | 81 (42,9 %) | [35,7 % ; 50,2 %] |
| RC | 63 (33,3 %) | [26,7 % ; 40,5 %] |
| RCh* | 18 (9,5 %) | [5,7 % ; 14,6 %] |
| Moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique[3] | 17 (9 %) | [5,3 % ; 14,0 %] |
| Rémission partielle[4] | 5 (2,6 %) | [0,9 % ; 6,1 %] |
| Survie sans rechute (SSR) chez les patients présentant une RC/RCh* | 5,9 mois | [4,8 à 8,3 mois] |
| Survie globale | 6,1 mois | [4,2 à 7,5 mois] |

1. La RC était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération complète des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] > 1 000/microlitre).
2. La RCh* était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 50 000/microlitre et PNN > 500/microlitre).
3. La moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération insuffisante des valeurs de la numération sanguine : plaquettes ≤ 50 000/microlitre et/ou PNN ≤ 500/microlitre.
4. La rémission partielle était définie comme un taux de blastes médullaires de 6 % à 25 % avec une diminution d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

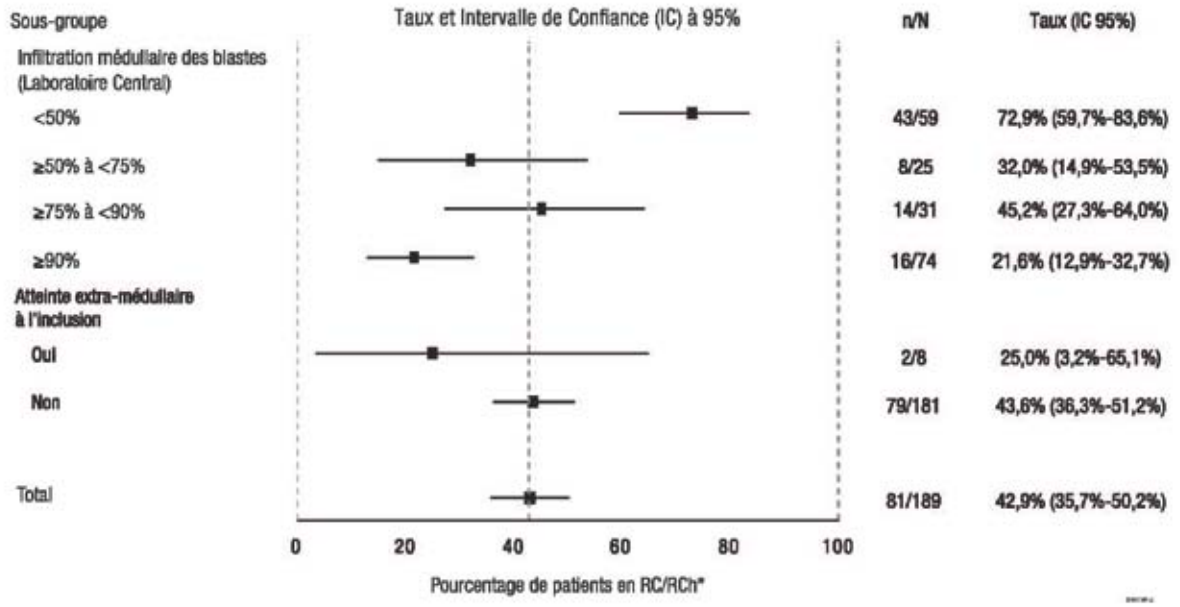
Dans une analyse exploratoire prédéfinie, 60 des 73 patients présentant une RC/RCh* (82,2 %), chez lesquels la maladie résiduelle minimale (MRD) était évaluable, ont également obtenu une réponse de la MRD (définie comme une MRD par PCR < 1 x $10^{-4}$).

Les taux de réponse ont été comparables chez les patients ayant reçu préalablement ou non une allogreffe de CSH, chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes, et il n'a pas été observé de différences substantielles dans les taux de rémission en fonction du nombre de lignes du traitement de rattrapage reçu antérieurement.

Les taux de réponses cliniques (25 % [IC 95 % : 3,2 % ; 65,1 %]) étaient plus faibles chez les patients présentant une atteinte extra-médullaire hors SNC/hors testicules (définie par au moins 1 lésion ≥ 1,5 cm) lors de la sélection (N = 8/189) que chez les patients ne présentant pas de signe d'atteinte extra-médullaire (N=181, 43,6 % [IC 95 % : 36,3 % ; 51,2 %]) (voir figure 1).

Les patients ayant les charges tumorales les plus élevées, mesurées par le pourcentage initial de cellules blastiques médullaires (≥90%) obtenaient également une réponse clinique significative avec un taux de RC/RCh* de 21,6 % (IC : 12,9 ; 32,7) (voir figure 1). Les patients ayant une faible charge tumorale (< 50 %) ont mieux répondu au traitement par le blinatumomab avec un taux de RC/RCh* de 72,9 % (IC : 59,7 ; 83,6).

**Figure 1. Représentation graphique du taux de RC/RCh* au cours des deux premiers cycles dans l'étude MT103-211 (analyse primaire)**




La sécurité et l'efficacité du blinatumomab ont été évaluées dans une étude de phase II multicentrique, en ouvert, à doses croissantes, menée chez 36 patients (patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute après au moins un traitement d'induction et un traitement de consolidation ou ayant une maladie réfractaire avec > 5 % de blastes médullaires, un score de performance ECOG ≤ 2, une espérance de vie ≥ 12 semaines et qui n'avaient pas reçu d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) au cours des 6 semaines précédant le début du traitement par le blinatumomab, d'allogreffe de CSH au cours des 3 mois précédant le début du traitement par le blinatumomab ou de traitement antérieur par le blinatumomab). Quinze patients sur 36 (41,7 %) avaient reçu une allogreffe de CSH avant de recevoir BLINCYTO. Le taux de RC/RCh* a été de 69,4 % (25 patients sur 36 - RC : 15 patients [41,7 % ; IC 95 % : 25,5 % ; 59,2 %] ; RCh* : 10 patients [27,8 % ; IC 95 % : 14,2 % ; 45,2 %]). Dans la population âgée (≥ 65 ans), 4 patients sur 5 (80,0 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement (voir rubrique 4.8 pour les données de sécurité chez les patients âgés). Vingt-deux patients sur 25 (88 %) ayant obtenu une rémission hématologique complète ont également présenté des réponses de la maladie résiduelle minimale (définie comme une MRD par PCR < 1 x $10^{-4}$). La durée médiane de rémission a été de 8,9 mois et la médiane de survie sans rechute (SSR) de 7,6 mois. La médiane de survie globale (SG) a été de 9,8 mois.

Les données sont limitées chez les patients présentant une LAL à précurseur B en première rechute tardive, définie comme une rechute survenant plus de 12 mois après la première rémission ou plus de 12 mois après une allogreffe de CSH au cours de la première rémission. Dans les essais cliniques, 88,9% (8/9) des patients présentant une première rechute tardive comme définie dans chaque essai ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement avec 62,5% (6/9) obtenant une réponse de la MRD et avec 37,5% (3/9) recevant une allogreffe de CSH après le traitement par blinatumomab. La médiane de survie globale (SG) était de 17,7 mois (IC 3,1 – non évaluable).

<u>Population pédiatrique</u>

L'expérience chez les enfants et adolescents est limitée, voir rubrique 4.8.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BLINCYTO chez les enfants de 1 mois à moins de 18 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins une fois par an et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients adultes, la pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire sur une échelle de doses allant de 5 à 90 microgrammes/$m^2$/jour (correspondant environ aux doses de 9 à 162 microgrammes/jour). Après une perfusion intraveineuse continue, la concentration sérique à l'état d'équilibre (Css) était atteinte en un jour et était restée stable au cours du temps. L'augmentation des valeurs moyennes de la Css était à peu près dose-proportionnelle sur l'intervalle des doses testées. Aux doses cliniques de 9 microgrammes/jour et 28 microgrammes/jour dans le traitement de la LAL en rechute ou réfractaire, la Css moyenne (ET) était respectivement de 211 (258) pg/mL et 621 (502) pg/mL.

Distribution

Le volume de distribution moyen (ET) estimé sur la base de la phase terminale (Vz) était de 4,52 (2,89) L lors de la perfusion intraveineuse continue de blinatumomab.

Biotransformation

La voie métabolique du blinatumomab n'a pas été caractérisée. Comme les autres protéines thérapeutiques, il est vraisemblable que le blinatumomab soit catabolisé en petits peptides et acides aminés.

Élimination

La clairance systémique moyenne (ET) estimée lors d'une perfusion intraveineuse continue chez les patients recevant le blinatumomab dans les études cliniques était de 2,92 (2,83) L/heure. La demi-vie moyenne (ET) était de 2,11 (1,42) heures. Des quantités négligeables de blinatumomab ont été excrétées dans les urines aux doses cliniques testées.

Poids, surface corporelle, sexe et âge

Une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique du blinatumomab. Les résultats semblent indiquer que l'âge (18 à 80 ans), le sexe, le poids (44 à 134 kg) et la surface corporelle (1,39 à 2,57 $m^2$) n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du blinatumomab. L'expérience avec le blinatumomab chez les adultes pesant moins de 45 kg est très limitée.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle pharmacocinétique du blinatumomab n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les analyses pharmacocinétiques ont montré une différence dans les valeurs moyennes de la clairance du blinatumomab d'environ 2 fois entre les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, une variabilité inter-patients élevée a été mise en évidence (CV% allant jusqu'à 95,6 %), et chez les patients présentant une insuffisance rénale, les valeurs de la clairance étaient pour l'essentiel dans l'intervalle observé chez les patients ayant une fonction rénale normale ; par conséquent, la fonction rénale ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les résultats cliniques.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle pharmacocinétique du blinatumomab chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a été réalisée. Les taux d'ALAT et d'ASAT initiaux ont été utilisés pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du blinatumomab. L'analyse pharmacocinétique de population a semblé indiquer qu'il n'y avait pas d'association entre les taux d'ALAT ou d'ASAT et la clairance du blinatumomab.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants et adolescents est limitée.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données des études de toxicologie en administration répétée menées avec le blinatumomab et avec l'anticorps murin de substitution ont confirmé les effets pharmacologiques attendus (incluant une libération de cytokines, des diminutions des taux de leucocytes, une déplétion en cellules B, des diminutions des lymphocytes T, une diminution de la cellularité dans les tissus lymphoïdes). Ces modifications ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction avec le blinatumomab n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal réalisée chez la souris, il a été observé un passage limité de la molécule murine de substitution à travers la barrière placentaire (rapport des concentrations sériques fœtale/maternelle < 1 %), sans que ceci induise une toxicité embryonnaire ou fœtale ou une tératogénicité. Les déplétions en cellules B et T attendues ont été observées chez les souris gestantes, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez les fœtus. Aucune étude de l'effet du traitement sur la fertilité n'a été réalisée. Les études de toxicologie menées avec l'anticorps murin de substitution n'ont pas mis en évidence d'effets sur les organes reproducteurs mâles ou femelles.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Poudre

Acide citrique monohydraté (E330)
Tréhalose dihydraté
Chlorhydrate de lysine
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solution (stabilisant)

Acide citrique monohydraté (E330)
Chlorhydrate de lysine
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## 6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. Si elle n'est pas diluée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée (poche à perfusion préparée)

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 10 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 96 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, les poches à perfusion préparées doivent être utilisées immédiatement.
Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte de BLINCYTO contient 1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion et 1 flacon de solution (stabilisant) :

- 38,5 microgrammes de poudre de blinatumomab dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère), d'une bague (aluminium) et d'un opercule amovible et
- 10 mL de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère), d'une bague (aluminium) et d'un opercule amovible.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation aseptique

Des conditions aseptiques doivent être assurées lors de la préparation de la perfusion. La préparation de BLINCYTO :

- doit être réalisée en conditions aseptiques par du personnel formé conformément aux règles des bonnes pratiques concernant en particulier la préparation aseptique des médicaments administrés par voie parentérale.

- doit être réalisée sous hotte à flux laminaire ou dans une enceinte de sécurité biologique en prenant les précautions habituelles pour la manipulation sécurisée des agents intraveineux.

Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation et l'administration figurant dans cette section afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage).

Instructions particulières à prendre en compte pour une préparation correcte

· Une solution (stabilisant) est fournie dans la boîte de BLINCYTO et sert à tapisser l'intérieur de la poche à perfusion préremplie avant l'ajout de la solution reconstituée de BLINCYTO. **Ne pas utiliser cette solution (stabilisant) pour la reconstitution de la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO.**
· Le volume total de la solution reconstituée et diluée de BLINCYTO sera supérieur au volume qui doit être administré au patient (240 mL). Ceci pour tenir compte du volume mort de la ligne de perfusion intraveineuse et garantir que le patient recevra la dose complète de BLINCYTO.
· Lors de la préparation d'une poche à perfusion, éliminer tout l'air présent dans la poche à perfusion. Cela est particulièrement important en cas d'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire.
· Utiliser les volumes spécifiques indiqués dans les instructions ci-dessous pour la reconstitution et la dilution afin de minimiser les erreurs de calcul.

Autres instructions

· BLINCYTO est compatible avec les poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
· Spécifications de la pompe : La pompe à perfusion utilisée pour administrer la solution pour perfusion de BLINCYTO doit être programmable, verrouillable et équipée d'une alarme. Ne pas utiliser de pompes élastomériques.
· Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation de la solution pour perfusion

Des instructions spécifiques pour la reconstitution et la dilution sont présentées pour chaque dose et durée de perfusion. Vérifier la dose et la durée de perfusion de BLINCYTO prescrites et se reporter à la section appropriée ci-dessous pour la préparation de la perfusion. Suivre les étapes pour la reconstitution de BLINCYTO et la préparation de la poche à perfusion.

a) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h
b) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h
c) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h
d) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h
e) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h
f) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h
g) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h
h) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h

Avant la préparation, vérifier que le matériel suivant est disponible :

| Dose | Durée de perfusion (h) | Débit de perfusion (mL/h) | Nombre de boîtes de BLINCYTO |
|---|---|---|---|
| **9 microgrammes/jour** | 24 | 10 | 1 |
| | 48 | 5 | 1 |
| | 72 | 3,3 | 1 |
| | 96 | 2,5 | 2 |
| **28 microgrammes/jour** | 24 | 10 | 1 |
| | 48 | 5 | 2 |
| | 72 | 3,3 | 3 |
| | 96 | 2,5 | 4 |

Les matériels suivants sont également nécessaires, mais **ne** sont **pas** inclus dans la boîte

- Seringues stériles à usage unique
- Aiguille(s) 21-23 G (recommandées)
- Eau pour préparations injectables
- Poche à perfusion de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
  - Pour minimiser le nombre de transferts aseptiques, utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL. **Les calculs de la dose de BLINCYTO sont basés sur un volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
  - Utiliser uniquement des poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Tubulure intraveineuse en polyoléfine, en PVC sans DEHP ou en EVA munie d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.
  - Vérifier que la tubulure est compatible avec la pompe à perfusion.

*a) Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 0,83 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.

7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*b) Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 1,7 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*c) Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.

4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 2,5 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*d) Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser deux flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 3,5 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,0 mL à partir d'un flacon et 1,5 mL à partir du second flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*e) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.

2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 2,6 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*f) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer les flacons de la solution restante (stabilisant) restante.
3. Utiliser deux flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,2 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,7 mL à partir d'un flacon et 2,5 mL à partir du second flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.

7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*g) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser trois flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 8 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,8 mL à partir de chacun des deux premiers flacons et 2,4 mL à partir du troisième flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*h) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser quatre flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**

- Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.

4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 10,7 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,8 mL à partir de chacun des trois premiers flacons et 2,3 mL à partir du quatrième flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

Pour les instructions concernant l'administration, voir la rubrique 4.2.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1047/001

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

# ANNEXE II

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Royaume-Uni

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817ZK Breda
Pays-Bas

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

· **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

· **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de BLINCYTO dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit se mettre d'accord avec l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du programme éducationnel, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire d'AMM doit s'assurer que, dans chaque Etat Membre où BLINCYTO est commercialisé, les matériels éducationnels suivants soient fournis à tous les professionnels de santé (PS) et patients / personnel accompagnant susceptibles de prescrire, dispenser ou utiliser BLINCYTO :

- Matériel éducationnel médecin
- Matériel éducationnel pharmacien
- Matériel éducationnel infirmier/ère
- Matériel éducationnel patient / personnel accompagnant
- Carte d'alerte patient

**Le matériel éducationnel médecin** doit comprendre :

1. Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP)
2. Le **guide pour les médecins** doit contenir les éléments clés suivants :
    - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
    - Informations sur le traitement par BLINCYTO, l'administration et la posologie, la durée d'hospitalisation, l'interruption et/ou l'arrêt définitif du traitement

<u>Erreurs médicamenteuses (EM)</u>

- Données issues des essais cliniques, motifs des EM, fréquence, sévérité et résultats.
- Rappel de conseiller les patients sur la façon de réduire le risque d'EM pendant qu'ils utilisent la pompe à perfusion.

<u>Evénements neurologiques</u>

- Données issues des essais cliniques, fréquence et sévérité (des toxicités neurologiques de grade 3 et 4 ont été observées)
- Recommandation de surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de neurotoxicité
- Prise en charge de la neurotoxicité (incluant l'adaptation posologique et l'interruption du traitement)
- Recommandation pour les patients de ne pas conduire lorsqu'ils recoivent BLINCYTO et de contacter immédiatement le médecin traitant s'ils développent des symptômes neurologiques.

**Le matériel éducationnel pharmacien** doit comprendre :

1. Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP)
2. Le **guide pour les pharmaciens**, contenant les éléments clés suivants :
    - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
    - Description détaillée des procédures de reconstitution et préparation de la solution pour perfusion de BLINCYTO pour administration intraveineuse, en conditions aseptiques en utilisant des techniques aseptiques.

**Le matériel éducationnel infirmier/ère** doit comprendre :

1. Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP)
2. Le **guide éducationnel infirmier/ère,** incluant les éléments clés suivants :
    - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
    - Description des procédures d'administration de BLINCYTO
    - Description de la surveillance du patient et de la prise en charge des signes et symptômes précoces d'événements neurologiques
    - Recommandation pour les patients de ne pas conduire lorsqu'ils recoivent BLINCYTO et de contacter immédiatement le médecin traitant / infirmier/ère s'ils développent des symptômes neurologiques.

**Le matériel éducationnel patient (incluant le personnel accompagnant)** doit comprendre :

1. Le **guide d'information patient,** incluant les éléments clés suivants :
   - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
   - Description des procédures d'administration de BLINCYTO et de la façon de réduire les risques d'EM pendant l'utilisation de la pompe à perfusion
   - Description des principaux signes et/ou symptômes des événements neurologiques et de l'importance d'informer le médecin traitant ou l'infirmier/ère si des symptômes surviennent
   - Recommandation pour les patients de ne pas conduire lorsqu'ils recoivent BLINCYTO
2. La **notice**

La **carte d'alerte patient** doit comprendre :

- Un message d'avertissement à l'attention de tous les professionnels de santé traitant le patient à un moment ou à un autre, incluant les conditions d'urgence, que le patient reçoit BLINCYTO
- Coordonnées du prescripteur de BLINCYTO
- Date de début de traitement par BLINCYTO
- Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables

· **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

| **Description** | **Date** |
|---|---|
| Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Etude 20150136 : une étude observationnelle sur l'efficacité et la sécurité du blinatumomab, son utilisation et les pratiques de traitement* | Q4 2021 |

* Le protocole de l'étude devra être développé et présenté pour une revue du PRAC dans les 2 mois suivants la Décision de la Commission de l'UE.

## E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| **Description** | **Date** |
|---|---|
| Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Etude 00103311 (TOWER) : Une étude de l'anticorps BITE blinatumomab versus une chimiothérapie de référence chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire | Q1 2017 |

· **Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament à implémenter par l'Etat Membre**

Sans objet.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

# A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
blinatumomab

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 38,5 microgrammes de blinatumomab.
Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 12,5 microgrammes/mL de blinatumomab.

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : acide citrique monohydraté (E330), tréhalose dihydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 et hydroxyde de sodium.
Solution (stabilisant) : acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
1 flacon de poudre.
1 flacon de solution (stabilisant). A ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

## 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter la solution reconstituée.

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1047/001

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**FLACON DE POUDRE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer
blinatumomab
IV après reconstitution et dilution

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

## 6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**FLACON DE SOLUTION (STABILISANT)**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solution (stabilisant).
BLINCYTO

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 ml

## 6. AUTRES

A ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

## B. NOTICE

**Notice : Information du patient**

**BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion**
blinatumomab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**


1. Qu'est-ce que BLINCYTO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BLINCYTO
3. Comment utiliser BLINCYTO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BLINCYTO
6. Contenu de l'emballage et autres informations


## 1. Qu'est-ce que BLINCYTO et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans BLINCYTO est le blinatumomab. Celui-ci appartient à un groupe de médicaments appelés agents antinéoplasiques, qui ciblent les cellules cancéreuses.

BLINCYTO est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique. La leucémie aiguë lymphoblastique est un cancer du sang dans lequel un type particulier de globules blancs, appelé « lymphocyte B », prolifère de façon incontrôlée. Ce médicament agit en permettant à votre système immunitaire d'attaquer et détruire ces globules blancs anormaux cancéreux.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BLINCYTO ?

**N'utilisez jamais BLINCYTO :**
- si vous êtes allergique au blinatumomab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez.

**Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BLINCYTO** si l'un des cas ci-dessous vous concerne. BLINCYTO pourrait ne pas vous convenir :
- si vous avez déjà présenté des troubles neurologiques, par exemple secousses (ou tremblements), sensations anormales, crises convulsives, perte de mémoire, confusion, désorientation, perte d'équilibre ou difficultés pour parler. Si vous souffrez encore de troubles ou problèmes neurologiques actifs, informez votre médecin. Si votre leucémie s'est étendue à votre cerveau et/ou moelle épinière, votre médecin peut avoir à traiter cela dans un premier temps avant que vous ne puissiez démarrer le traitement par BLINCYTO. Votre médecin

évaluera votre système nerveux et réalisera des tests avant de décider si vous devez recevoir BLINCYTO. Votre médecin devra peut-être mettre en place une surveillance particulière pendant votre traitement par BLINCYTO.

- si vous présentez une infection active.
- si vous avez déjà présenté une réaction à la perfusion lors d'une administration précédente de BLINCYTO. Les symptômes peuvent inclure respiration sifflante, rougeur, gonflement du visage, difficulté pour respirer, pression artérielle basse ou élevée.
- si vous pensez que vous pourrez avoir besoin de vaccinations dans un avenir proche, y compris les vaccinations nécessaires pour des voyages à l'étranger. Certains vaccins ne doivent pas être administrés dans les deux semaines précédant le traitement, pendant le traitement ou les mois suivant l'arrêt du traitement par BLINCYTO. Votre médecin vérifiera si vous devez être vacciné.

**Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère** si vous présentez l'une des réactions suivantes pendant que vous recevez BLINCYTO, car il pourra être nécessaire de les traiter et d'adapter votre dose :

- si vous présentez des crises convulsives, des difficultés pour parler ou des troubles de l'élocution, une confusion et une désorientation, ou une perte d'équilibre.
- en cas d'apparition de frissons ou tremblements, ou d'une sensation de chaleur ; vous devrez prendre votre température car vous pourriez avoir de la fièvre – ces signes peuvent être des symptômes d'une infection.
- si vous développez une réaction à tout moment pendant votre perfusion, pouvant inclure des vertiges, une sensation de faiblesse, de nausée, un gonflement du visage, des difficultés pour respirer, une respiration sifflante ou une éruption cutanée.

Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera pour détecter les signes et symptômes de ces réactions.

**Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère** si vous tombez enceinte pendant que vous recevez BLINCYTO. Votre médecin vous expliquera quelles sont les précautions à prendre pour les vaccinations de votre enfant.

Avant chaque cycle de perfusion de BLINCYTO, vous recevrez des médicaments qui aident à réduire une complication pouvant engager le pronostic vital appelée syndrome de lyse tumorale, qui est causée par des perturbations chimiques dans le sang dues à la destruction des cellules cancéreuses en train de mourir. Vous pourrez également recevoir des médicaments pour diminuer la fièvre.

Pendant le traitement, en particulier durant les premiers jours après le début du traitement, vous pourrez présenter une diminution sévère du taux de globules blancs (neutropénie), une diminution sévère du taux de globules blancs accompagnée de fièvre (neutropénie fébrile), une élévation des enzymes hépatiques ou une élévation du taux d'acide urique. Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pour surveiller votre numération sanguine pendant le traitement par BLINCYTO.

**Enfants et adolescents**

BLINCYTO ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

**Autres médicaments et BLINCYTO**

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

**Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Contraception

Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 48 heures après votre dernier traitement. Discutez avec votre médecin ou infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées.

Grossesse

Les effets de BLINCYTO chez la femme enceinte ne sont pas connus mais, selon son mécanisme d'action, BLINCYTO peut nuire à votre enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser BLINCYTO pendant la grossesse, à moins que votre médecin pense qu'il s'agit du médicament le plus approprié pour vous.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par BLINCYTO, informez votre médecin ou votre infirmier/ère. Votre médecin vous expliquera quelles sont les précautions à prendre pour les vaccinations de votre enfant.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement et pendant au moins 48 heures après votre dernier traitement. L'excrétion dans le lait maternel du BLINCYTO n'est pas connue, mais un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous ne devez pas conduire, utiliser des machines lourdes ou effectuer des activités dangereuses pendant que vous recevez BLINCYTO. BLINCYTO peut provoquer des troubles neurologiques tels que vertiges, crises convulsives, confusion et troubles de la coordination et de l'équilibre.

**BLINCYTO contient du sodium.**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

## 3. Comment utiliser BLINCYTO ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

**Comment BLINCYTO est-il administré ?**

BLINCYTO vous sera administré dans une veine (voie intraveineuse) en continu pendant 4 semaines à l'aide d'une pompe à perfusion (ceci représente 1 cycle de traitement). Vous aurez ensuite une pause de 2 semaines pendant laquelle vous ne recevrez pas la perfusion. Vous porterez votre cathéter de perfusion en permanence pendant chaque cycle de votre traitement.

BLINCYTO est généralement administré pendant 2 cycles de traitement. Si vous répondez au traitement par BLINCYTO après les 2 premiers cycles, votre médecin pourra décider de vous administrer jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement. Le nombre de cycles de traitement que vous recevrez dépendra de la façon dont vous tolérez et répondez au BLINCYTO. Votre médecin discutera avec vous de la durée de votre traitement. Votre traitement pourra également être interrompu en fonction de la façon dont vous tolérez BLINCYTO.

Il est recommandé que les 9 premiers jours de traitement vous soient administrés à l'hôpital ou dans une clinique sous la surveillance d'un médecin ou infirmier/ère ayant l'expérience de l'utilisation des

médicaments anticancéreux. Si vous avez ou avez eu des troubles neurologiques, il est recommandé que les 14 premiers jours de traitement vous soient administrés dans un hôpital ou une clinique. Votre médecin discutera avec vous de la possibilité de poursuivre le traitement à votre domicile après votre séjour initial à l'hôpital. Le traitement peut inclure un changement de la poche par une infirmière.

Votre médecin déterminera quand votre poche à perfusion de BLINCYTO doit être changée ; cela peut aller de tous les jours à tous les 4 jours. Le débit de perfusion pourra être plus ou moins rapide selon la fréquence à laquelle la poche est changée.

**Votre premier cycle**

La dose initiale recommandée pendant votre premier cycle est de 9 microgrammes par jour pendant 1 semaine. Votre médecin pourra décider ensuite d'augmenter votre dose à 28 microgrammes par jour pendant les semaines 2, 3 et 4 de votre traitement.

**Vos cycles suivants**

Si votre médecin détermine que vous devez recevoir plus de cycles de BLINCYTO, votre pompe à perfusion sera réglée pour perfuser une dose de 28 microgrammes par jour.

**Médicaments administrés avant chaque cycle de BLINCYTO**

Avant votre traitement par BLINCYTO, vous recevrez d'autres médicaments (prémédication) pour aider à diminuer les réactions à la perfusion et les autres effets indésirables possibles. Ces médicaments peuvent inclure des corticoïdes (par exemple dexaméthasone).

**Cathéter de perfusion**

Si vous portez un cathéter pour la perfusion, il est très important que la zone entourant le cathéter reste propre ; sinon, vous pourriez développer une infection. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera quels sont les soins à effectuer au niveau du site du cathéter.

**Pompe à perfusion et tubulure intraveineuse**

**Ne modifiez pas les réglages de votre pompe,** même en cas de problème ou si l'alarme de la pompe retentit. Des modifications des réglages de la pompe pourraient entraîner l'administration d'une dose trop élevée ou trop faible.

Contactez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère :
- en cas de problème avec votre pompe ou si l'alarme de la pompe retentit
- si vous pensez que vous pouvez avoir reçu plus de BLINCYTO que vous n'auriez dû, par exemple si la poche à perfusion est vide avant le changement programmé de la poche
- si la pompe à perfusion s'arrête de façon inattendue. N'essayez pas de faire redémarrer votre pompe. Votre médecin décidera à quel moment vous recevrez votre prochaine dose de BLINCYTO.

Votre médecin ou infirmier/ère vous conseillera sur la façon de gérer vos activités quotidiennes tout en portant votre pompe à perfusion. Pour toutes questions, contactez votre médecin ou infirmier/ère.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables peuvent être graves.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un ou une combinaison des effets indésirables suivants :

- frissons, tremblements, fièvre, fréquence cardiaque rapide, diminution de la pression artérielle, muscles douloureux, sensation de fatigue, toux, difficulté pour respirer, confusion, rougeur, gonflement ou écoulement dans la zone affectée ou au niveau du site de la ligne de perfusion – ces effets peuvent être les signes d'une infection
- événements neurologiques : secousses (ou tremblements), confusion, perturbations des fonctions cérébrales (encéphalopathies), difficultés pour communiquer (aphasie), crises convulsives (convulsions)
- fièvre, gonflement, frissons, diminution ou augmentation de la pression artérielle et présence de liquide dans les poumons, lesquels peuvent devenir graves –ces effets peuvent être les signes d'un syndrome de relargage des cytokines.

Le traitement par BLINCYTO peut entrainer une diminution du taux de certains types de globules blancs avec ou sans fièvre (neutropénie ou neutropénie fébrile) ou peut conduire à une augmentation des taux sanguins de potassium, d'acide urique et de phosphate et une diminution des taux sanguins de calcium (syndrome de lyse tumorale). Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pendant le traitement par BLINCYTO.

Les autres effets indésirables incluent :

**Effets indésirables très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) **:**

- infections dans le sang incluant des infections par des bactéries, des champignons, des virus ou d'autres types d'infections
- diminution du taux de certains globules blancs avec ou sans fièvre (neutropénie (fébrile), leucopénie), diminution du taux de globules rouges, diminution du taux de plaquettes
- fièvre, gonflement, frissons, diminution ou augmentation de la pression artérielle et présence de liquide dans les poumons, lesquels pouvant devenir graves (syndrome de relargage de cytokines)
- taux faible de potassium dans le sang, taux faible de magnésium dans le sang, taux élevé de sucre dans le sang, diminution de l'appétit
- incapacité à dormir
- maux de tête, secousses (ou tremblements), vertiges
- pression artérielle basse
- toux
- nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, éruption cutanée
- douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités, articulations gonflées et douloureuses, douleurs osseuses
- fièvre (pyrexie), gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, frissons, fatigue, douleur thoracique
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT)
- réactions liées à la perfusion pouvant inclure : respiration sifflante, rougeur, gonflement du visage, difficultés pour respirer, pression artérielle basse, pression artérielle élevée.

**Effets indésirables fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infection grave pouvant entraîner une défaillance organique, un choc ou pouvant être fatale (sepsis)
- infection pulmonaire (pneumonie)
- augmentation des taux de globules blancs, diminution des taux de certains globules blancs (lymphopénie)
- fièvre, gonflement, frissons, diminution ou augmentation de la pression artérielle et présence de liquide dans les poumons, lesquels pouvant être graves, voire fatals (tempête de cytokines), réaction allergique
- diminution du taux sanguin de phosphate
- diminution du taux de protéines dans le sang entraînant une rétention d'eau

- complications survenant après le traitement anticancéreux entraînant une augmentation des taux sanguins de potassium, d'acide urique et de phosphate et une diminution du taux sanguin de calcium (syndrome de lyse tumorale)
- confusion, désorientation
- perturbations des fonctions cérébrales (encéphalopathies) telles que difficultés pour communiquer (aphasie), sensations de picotements sur la peau (paresthésies), crises convulsives (convulsions), difficultés pour réfléchir ou dans le processus de réflexion, troubles de la mémoire
- fréquence cardiaque rapide (tachycardie)
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés pour avaler ou respirer
- taux faibles d'anticorps appelés « immunoglobulines » qui aident le système immunitaire à lutter contre les infections (diminution des immunoglobulines)
- modifications des résultats d'analyses de sang incluant une augmentation de la bilirubine
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (gamma-GT).

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :
- affection entraînant une fuite de liquide des petits vaisseaux sanguins à l'intérieur de votre corps (syndrome de fuite capillaire).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver BLINCYTO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :
- A conserver et transporter réfrigérés (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée (solution de BLINCYTO) :
- Lorsqu'elle est réfrigérée, la solution reconstituée doit être utilisée dans les 24 heures. Sinon les flacons peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 27 °C) pendant 4 heures maximum.

Solution diluée (poche à perfusion préparée) :
Si votre poche à perfusion est changée à domicile :
- Les poches à perfusion contenant la solution pour perfusion de BLINCYTO seront livrées dans un emballage spécial contenant des blocs réfrigérants.
  - Ne pas ouvrir l'emballage.
  - Conserver l'emballage à température ambiante (jusqu'à 27 °C).
  - Ne pas mettre l'emballage au réfrigérateur. Ne pas le congeler.
- L'emballage sera ouvert par votre infirmier/ère et les poches à perfusion seront conservées au réfrigérateur jusqu'à la perfusion.

- Lorsqu'elles sont réfrigérées, les poches à perfusion doivent être utilisées dans les 10 jours suivant la préparation.
- Une fois à température ambiante (jusqu'à 27 °C), la solution sera perfusée dans les 96 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient BLINCYTO

- La substance active est le blinatumomab. Chaque flacon de poudre contient 38,5 microgrammes de blinatumomab. La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables aboutit à une concentration finale de blinatumomab de 12,5 microgrammes/mL.
- Les autres composants contenus dans la poudre sont : acide citrique monohydraté (E330), tréhalose dihydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 et hydroxyde de sodium.
- La solution (stabilisant) contient : acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que BLINCYTO et contenu de l'emballage extérieur

BLINCYTO est une poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.
Chaque boîte de BLINCYTO contient :
· 1 flacon de verre contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé.
· 1 flacon en verre contenant une solution limpide, incolore à légèrement jaune.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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

**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

**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

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

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

**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

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion, pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

La dose initiale recommandée de BLINCYTO pendant le premier cycle est de 9 microgrammes/jour pendant la semaine 1 (7 premiers jours) de traitement.

La dose doit être augmentée à 28 microgrammes/jour de la semaine 2 à la semaine 4 du premier cycle. Tous les cycles suivants doivent être administrés à la dose de 28 microgrammes/jour pendant toute la période des 4 semaines de traitement.

Une dose thérapeutique de 9 microgrammes/jour ou 28 microgrammes/jour doit être administrée au patient en perfusant un volume total de 240 mL de solution pour perfusion de BLINCYTO selon l'un des 4 débits constants et durées de perfusion associées :

- Débit de perfusion de 10 mL/h pendant une durée de 24 heures
- Débit de perfusion de 5 mL/h pendant une durée de 48 heures
- Débit de perfusion de 3,3 mL/h pendant une durée de 72 heures
- Débit de perfusion de 2,5 mL/h pendant une durée de 96 heures

La durée de perfusion doit être choisie par le médecin traitant en tenant compte de la fréquence de changement de la poche à perfusion. La dose thérapeutique cible de BLINCYTO délivrée ne change pas.

Préparation aseptique

Des conditions aseptiques doivent être assurées lors de la préparation de la perfusion. La préparation de BLINCYTO :

- doit être réalisée en conditions aseptiques par du personnel formé conformément aux règles des bonnes pratiques concernant en particulier la préparation aseptique des médicaments administrés par voie parentérale.
- doit être réalisée sous hotte à flux laminaire ou dans une enceinte de sécurité biologique en prenant les précautions habituelles pour la manipulation sécurisée des agents intraveineux.

Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation et l'administration figurant dans cette section afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage).

Instructions particulières à prendre en compte pour une préparation correcte

- Une solution (stabilisant) est fournie dans la boîte de BLINCYTO et sert à tapisser l'intérieur de la poche à perfusion préremplie avant l'ajout de la solution reconstituée de BLINCYTO. **Ne pas utiliser cette solution (stabilisant) pour la reconstitution de la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO.**
- Le volume total de la solution reconstituée et diluée de BLINCYTO sera supérieur au volume qui doit être administré au patient (240 mL). Ceci pour tenir compte du volume mort de la ligne de perfusion intraveineuse et garantir que le patient recevra la dose complète de BLINCYTO.
- Lors de la préparation d'une poche à perfusion, éliminer tout l'air présent dans la poche à perfusion. Ceci est particulièrement important en cas d'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire.
- Utiliser les volumes spécifiques indiqués dans les instructions ci-dessous pour la reconstitution et la dilution afin de minimiser les erreurs de calcul.

Autres instructions

- BLINCYTO est compatible avec les poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Spécifications de la pompe : La pompe à perfusion utilisée pour administrer la solution pour perfusion de BLINCYTO doit être programmable, verrouillable et équipée d'une alarme. Ne pas utiliser de pompes élastomériques.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation de la solution pour perfusion

Des instructions spécifiques pour la reconstitution et la dilution sont présentées pour chaque dose et durée de perfusion. Vérifier la dose et la durée de perfusion de BLINCYTO prescrites et se reporter à la section appropriée ci-dessous pour la préparation de la perfusion. Suivre les étapes pour la reconstitution de BLINCYTO et la préparation de la poche à perfusion.

a) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h
b) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h
c) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h
d) pour 9 microgrammes/jour administrés en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h
e) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h
f) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h
g) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h
h) pour 28 microgrammes/jour administrés en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h

Avant la préparation, vérifier que le matériel suivant est disponible :

| Dose | Durée de perfusion (h) | Débit de perfusion (mL/h) | Nombre de boîtes de BLINCYTO |
|---|---|---|---|
| **9 microgrammes/jour** | 24 | 10 | 1 |
| | 48 | 5 | 1 |
| | 72 | 3,3 | 1 |
| | 96 | 2,5 | 2 |
| **28 microgrammes/jour** | 24 | 10 | 1 |
| | 48 | 5 | 2 |
| | 72 | 3,3 | 3 |
| | 96 | 2,5 | 4 |

Les matériels suivants sont également nécessaires, mais **ne** sont **pas** inclus dans la boîte :

- Seringues stériles à usage unique
- Aiguille(s) 21-23 G (recommandées)
- Eau pour préparations injectables
- Poche à perfusion de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
  - Pour minimiser le nombre de transferts aseptiques, utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL. **Les calculs de la dose de BLINCYTO sont basés sur un volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
  - Utiliser uniquement des poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Tubulure intraveineuse en polyoléfine, en PVC sans DEHP ou en EVA munie d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.
  - Vérifier que la tubulure est compatible avec la pompe à perfusion.

a) *Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 0,83 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse exclusivement avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

b) *Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 1,7 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour

éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.

6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*c) Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 2,5 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*d) Préparation de BLINCYTO 9 microgrammes/jour administré en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser deux flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre de solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**

- **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
- Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.

4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 3,5 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,0 mL à partir d'un flacon et 1,5 mL à partir du second flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*e) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 24 heures à un débit de 10 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, reconstituer un flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 2,6 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivemen**t avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*f) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 48 heures à un débit de 5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser deux flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**
5. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,2 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,7 mL à partir d'un flacon et 2,5 mL à partir du second flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*g) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 72 heures à un débit de 3,3 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser trois flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **Ne pas agiter.**
   - **Ne pas reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**

5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 8 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,8 mL à partir de chacun des deux premiers flacons et 2,4 mL à partir du troisième flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion intraveineuse **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

*h) Préparation de BLINCYTO 28 microgrammes/jour administré en perfusion de 96 heures à un débit de 2,5 mL/h.*

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer le flacon de la solution (stabilisant) restante.
3. Utiliser quatre flacons de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Diriger l'eau pour préparations injectables vers le côté du flacon pendant la reconstitution. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive. **<u>Ne pas</u> agiter.**
   - **<u>Ne pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **Si la solution est trouble ou a précipité, <u>ne pas</u> l'utiliser.**
5. A l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 10,7 mL de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion (2,8 mL à partir de chacun des trois premiers flacons et 2,3 mL à partir du quatrième flacon). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Eliminer le restant de la solution reconstituée de BLINCYTO.
6. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion.
7. Éliminer l'air de la poche à perfusion et amorcer la ligne de perfusion **exclusivement** avec la solution pour perfusion préparée. **Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).**
8. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

Pour les instructions sur l'administration, voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit.

<u>Mode d'administration</u>

**Remarque importante : Ne pas rincer les tubulures posées sur le patient, car cela entrainerait un bolus accidentel du BLINCYTO à administrer. BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.**

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

La solution pour perfusion de BLINCYTO doit être administrée en utilisant une tubulure intraveineuse équipée d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.

Pour des raisons de stérilité, la poche à perfusion doit être changée au moins toutes les 96 heures par un professionnel de santé.

Conditions et durée de conservation

*Flacons non ouverts :*

3 ans (entre 2 °C et 8 °C)

*Solution reconstituée :*

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne.
Si elle n'est pas diluée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

*Solution diluée (poche à perfusion préparée) :*

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 10 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 96 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, les poches à perfusion préparées doivent être utilisées immédiatement.
Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE ET LA SIMILITUDE PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

**Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:**

· **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.

· **Similitude**

Le CHMP est d'avis que BLINCYTO est non similaire à des médicaments orphelins autorisés au sens de l'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.