

RESUME DES CARACTERISTIQUES 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes. Les patients traités par BLINCYTO doivent recevoir la brochure éducationnelle destinée aux patients et au personnel accompagnant, ainsi que la carte patient.

Pour le traitement de la LAL à précurseurs B dans la phase de consolidation, l'hospitalisation est recommandée pendant les 3 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 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

LAL à précurseurs B dans la phase de consolidation

BLINCYTO est administré en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue, suivis d'une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines). Les patients peuvent recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement de consolidation par BLINCYTO.

Voir le tableau 1 pour la dose journalière recommandée en fonction du poids du patient. Les patients pesant 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC).

Tableau 1. Dose recommandée de BLINCYTO pour la LAL à précurseurs B dans la phase de consolidation

Poids	Cycles de consolidation (Cycles 1 à 4)	
	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
Supérieur ou égal à 45 kg (dose fixe)	28 microgrammes/jour	Période de repos sans traitement de 14 jours
Inférieur à 45 kg (dose selon la SC)	15 microgrammes/m ² /jour (sans dépasser 28 microgrammes/jour)	Période de repos sans traitement de 14 jours

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels

Chez les patients adultes, 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.

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

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 toutes autres toxicités cliniquement pertinentes.

Si l'interruption du traitement après un effet 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 effet 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 2 ci-dessous.

Table 2. Adaptations posologiques de BLINCYTO

Toxicité	Grade*	Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus	Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg
Syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale	Grade 3	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à 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.	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à résolution, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 5 microgrammes/m ² /jour. Augmenter à 15 microgrammes/m ² /jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.	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.	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO en cas de survenue de plus d'une série de convulsions.

Toxicité	Grade*	Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus	Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg
	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.	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 5 microgrammes/m2/jour. Augmenter à 15 microgrammes/m2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Si la toxicité est survenue à la dose de 5 microgrammes/m2/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.	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.	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 5 microgrammes/m2/jour. Augmenter à 15 microgrammes/m2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
	Grade 4	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.	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.	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 5 microgrammes/m2/jour. Augmenter à 15 microgrammes/m2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
	Grade 4	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.

* D'après 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

Dans le cadre de cet accès dérogatoire, Blincyto ne doit pas être administré chez l'enfant ou l'adolescent.

Mode d'administration

BLINCYTO est destiné à une administration par voie intraveineuse.

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

Administrer BLINCYTO 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 pompe doit être programmable, verrouillable, non élastomérique et équipée d'une alarme.

Le volume initial (270 mL) est supérieur au volume administré au patient (240 mL) afin de prendre en compte l'amorçage de la tubulure intraveineuse et pour faire en sorte que le patient reçoive la totalité de la dose de BLINCYTO.

Perfuser la solution pour perfusion finale de BLINCYTO préparée en suivant les instructions figurant sur l'étiquette de la pharmacie collée sur la poche préparée, selon l'un des débits constants de perfusion suivants :

- 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

Administrer la solution pour perfusion finale de BLINCYTO préparée en utilisant une tubulure intraveineuse équipée d'un filtre en ligne de 0,2 micron, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique.

Remarque importante : Ne pas purger la tubulure de BLINCYTO ou le cathéter intraveineux, en particulier lors du remplacement de la poche à perfusion. Effectuer une purge au moment du remplacement de la poche ou à la fin de la perfusion peut entraîner l'administration d'une dose excessive et la survenue de complications associées. En cas d'administration au moyen d'un cathéter veineux multi-voies, BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.

La durée de perfusion doit être choisie par le médecin traitant en tenant compte de la fréquence de changement de la poche à perfusion et du poids du patient. 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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Événements neurologiques

Des événements neurologiques incluant des événements fatals 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. Chez les patients ayant présenté un événement neurologique, le délai médian de survenue du premier événement n'excédait pas les 2 premières semaines de traitement ; les événements se sont majoritairement résolus après l'interruption du traitement et n'ont entraîné que peu fréquemment l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.

Les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter des événements neurologiques graves tels que troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion.

Un taux plus élevé d'événements neurologiques (tels que tremblements, sensations vertigineuses, état confusionnel, encéphalopathie et ataxie) a été observé chez les patients ayant des antécédents médicaux de signes et symptômes neurologiques (tels que sensations vertigineuses, hypoesthésie, hyporéflexie, tremblements, dysesthésie, paresthésie et troubles de la mémoire). Chez ces patients, le délai médian de survenue du premier événement neurologique n'excédait pas le premier cycle de traitement.

L'expérience chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cliniquement significative du SNC (par exemple épilepsie, crises convulsives, parésie, aphasie, accident vasculaire cérébral, atteintes cérébrales sévères, démence, maladie de Parkinson, syndrome cérébelleux, syndrome cérébral organique et 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'événements 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 fatales, ont été observées chez des patients recevant le blinatumomab. L'incidence des infections graves était plus élevée chez les patients adultes 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 effets indésirables graves pouvant être des signes et symptômes de SRC étaient : fièvre, 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 hémococoncentration) 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 (SAM)/histiocytose hémophagocytaire 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 fièvre pendant les 48 premières heures de chaque cycle. Afin de réduire le risque de SRC, il est important d'initier le traitement par BLINCYTO (cycle 1, jours 1 à 7) à la dose initiale recommandée en rubrique 4.2.

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 l'allopurinol ou la 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).

Pancréatite

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou fatals ont été rapportés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre des études cliniques et depuis la commercialisation. Des traitements par corticoïdes à forte dose ont pu contribuer dans certains cas à la survenue de pancréatite.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de pancréatite. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et la lipase sériques et une imagerie abdominale, telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. La prise en charge de l'évènement pancréatite 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.

CD19 négatif en rechute

Une LAL à précurseurs B avec CD19 négatif a été signalée chez des patients en rechute recevant BLINCYTO. Une attention particulière doit être accordée à l'évaluation de l'expression de CD19 au moment de l'analyse de la moelle osseuse.

Changement de lignée d'une LAL en leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Un changement de lignée d'une LAL en LAM a rarement été observé chez des patients en rechute recevant BLINCYTO, y compris chez ceux ne présentant pas d'anomalies immunophénotypiques et/ou cytogénétiques lors du diagnostic initial. Tous les patients en rechute doivent être surveillés de façon à détecter la présence d'une LAM.

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.-à-d. qu'il est 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 d'un relargage 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

Femmes en âge de procréer/Contraception

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).

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.

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'événements 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 événements neurologiques.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans des études cliniques réalisées chez des patients présentant une LAL à précurseurs B (N = 1 045).

Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (22,6 %), événements neurologiques (12,2 %), neutropénie/neutropénie fébrile (9,1 %), syndrome de relargage de cytokines (2,7 %) et syndrome de lyse tumorale (0,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fièvre (70,8 %), infections à pathogène non précisé (41,4 %), réactions liées à la perfusion (33,4 %), céphalées (32,7 %), nausées (23,9 %), anémie (23,3 %), thrombopénie (21,6 %), œdème (21,4 %), neutropénie (20,8 %), neutropénie fébrile (20,4 %), diarrhée (19,7 %), vomissements (19,0 %), rash (18,0 %), enzymes hépatiques augmentées (17,2 %), toux (15,0 %), infections bactériennes (14,1 %), tremblements (14,1 %), syndrome de relargage de cytokines (13,8 %), leucopénie (13,8 %), constipation (13,5 %), immunoglobulines diminuées (13,4 %), infections virales (13,3 %), hypotension (13,0 %), douleurs dorsales (12,5 %), frissons (11,7 %), douleurs abdominales (10,6 %), tachycardie (10,6 %), insomnie (10,4 %), douleurs dans les extrémités (10,1 %) et infections fongiques (9,6 %).

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 des études cliniques réalisées chez des patients atteints de LAL à précurseurs B (N = 1 045). Au sein de chaque groupe de fréquence, 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} Infections virales ^{a, b} Infections à pathogène non précisé ^{a, b}	Sepsis Pneumonie Infections fongiques ^{a, b}	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile Anémie ¹ Neutropénie ² Thrombopénie ³ Leucopénie ⁴	Leucocytose ⁵ Lymphopénie ⁶	Lymphadénopathie Histiocytose hémophagocytaire
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage de cytokines ^a	Hypersensibilité	Tempête cytokinique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Syndrome de lyse tumorale	
Affections psychiatriques ^a	Insomnie	État confusionnel Désorientation	
Affections du système nerveux ^a	Céphalées Tremblement	Encéphalopathie Aphasie Paresthésies Convulsions Troubles cognitifs Troubles de la mémoire Sensation vertigineuse Somnolence Hypoesthésie Affections des nerfs crâniens ^b Ataxie	Trouble de la parole
Affections cardiaques	Tachycardie ⁷		
Affections vasculaires	Hypotension ⁸ Hypertension ⁹	Bouffée congestive	Syndrome de fuite capillaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Toux productive Insuffisance respiratoire Respiration sifflante	Dyspnée d'effort Insuffisance respiratoire aiguë
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée Vomissements Constipation Douleurs abdominales		Pancréatite ^a
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie ^{a, 10}	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹¹		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales Douleurs dans les extrémités	Douleurs osseuses	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ¹² Frissons Œdème ¹³	Douleur thoracique ¹⁴ Douleur	
Investigations	Enzymes hépatiques augmentées ^{a, 15} Immunoglobulines diminuées ¹⁶	Prise de poids Phosphatases alcalines sanguines augmentées	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion ¹⁷		

^a Des informations supplémentaires sont présentées dans la section « Description de certains effets indésirables ».

^b Groupes de termes de haut niveau MedDRA (MedDRA version 23.0).

Les termes désignant des événements se rapportant au même concept médical ou à la même affection médicale ont été regroupés et rapportés comme un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Les termes contribuant aux effets indésirables en question sont indiqués ci-dessous :

¹ Anémie inclut anémie et hémoglobine diminuée.

² Neutropénie inclut neutropénie et numération des neutrophiles diminuée.

³ Thrombopénie inclut numération des plaquettes diminuée et thrombopénie.

⁴ Leucopénie inclut leucopénie et numération des globules blancs diminuée.

⁵ Leucocytose inclut leucocytose et numération des globules blancs augmentée.

⁶ Lymphopénie inclut numération des lymphocytes diminuée et lymphopénie.

⁷ Tachycardie inclut tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, tachycardie auriculaire et tachycardie ventriculaire.

⁸ Hypotension inclut pression artérielle diminuée et hypotension.

⁹ Hypertension inclut pression artérielle augmentée et hypertension.

¹⁰ Hyperbilirubinémie inclut bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.

¹¹ Rash inclut érythème, rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash au site du cathéter, rash pustuleux, rash génital, rash papuleux et rash vésiculeux.

¹² Fièvre inclut température corporelle augmentée et fièvre.

¹³ Œdème inclut œdème de la moelle osseuse, œdème périorbitaire, œdème palpébral, œdème de l'œil, œdème des lèvres, œdème du visage, œdème localisé, œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, œdème au site de perfusion, rein œdématisé, œdème du scrotum, œdème génital, œdème pulmonaire, œdème laryngé, angio-œdème, œdème péribuccal et lymphœdème.

¹⁴ Douleur thoracique inclut gêne thoracique, douleur thoracique, douleur musculo-squelettique du thorax et douleur thoracique non cardiaque.

¹⁵ Enzymes hépatiques augmentées incluent alanine aminotransférases augmentées, aspartate aminotransférases augmentées, gamma-glutamyl-transférases augmentées, enzymes hépatiques augmentées, élévation des tests hépatiques et transaminases augmentées.

¹⁶ Immunoglobulines diminuées incluent immunoglobulines G sanguines diminuées, immunoglobulines A sanguines diminuées, immunoglobulines M sanguines diminuées, globulines diminuées, hypogammaglobulinémie, hypoglobulinémie et immunoglobulines diminuées.

¹⁷ Réactions liées à la perfusion est un terme composite qui inclut le terme réaction liée à la perfusion et les événements suivants survenant au cours des 48 heures suivant la perfusion et durant ≤ 2 jours : fièvre, syndrome de relargage de cytokines, hypotension, myalgie, insuffisance rénale aiguë, hypertension, rash, tachypnée, gonflement du visage, œdème du visage et rash érythémateux.

Description de certains effets indésirables

Événements neurologiques

Dans l'étude clinique de phase III randomisée (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO, 66,0 % des patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables neurologiques (incluant des troubles psychiatriques), impliquant essentiellement le SNC. Des effets indésirables neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont été observés respectivement chez 11,6 % et 12,1 % des patients ; les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : encéphalopathie, tremblement, aphasie et état confusionnel. La majorité des événements neurologiques (80,5 %) a été cliniquement réversible et s'est résolue après l'interruption de BLINCYTO. Le délai médian de survenue du premier événement n'excédait pas les 2 premières semaines de traitement. Un cas d'encéphalopathie fatale a été rapporté dans le cadre d'une étude clinique antérieure de phase II à bras unique.

Des événements neurologiques ont été rapportés chez 62,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (N = 45). Des événements neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont chacun été rapportés chez 13,3 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire.

Des événements neurologiques ont été rapportés chez 71,5 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (N = 137), des événements graves ont été rapportés chez 22,6 % des patients. Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 16,1 % et 2,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive.

Des événements neurologiques ont été rapportés chez 61,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 dans la phase de consolidation, au cours de laquelle BLINCYTO a été administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 28,6 % et 2,0 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 dans la phase de consolidation.

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 fatales (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 dans l'étude clinique de phase II réalisée chez des adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. L'incidence des infections graves était plus élevée chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire ayant un score de performance ECOG initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2 .

Des infections ont été rapportées chez 34,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 dans la phase de consolidation, au cours de laquelle BLINCYTO a été administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 28,6 % et 10,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 dans la phase de consolidation.

Pour la prise en charge clinique des infections, voir rubrique 4.4.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Dans l'étude clinique de phase III randomisée (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO, un SRC a été rapporté chez 14,7 % des patients. Des réactions graves de SRC ont été rapportées chez 2,4 % des patients, le délai médian de survenue étant de 2 jours.

Un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 8,9 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (N = 45), des événements graves ont été rapportés chez 2,2 % des patients. Aucun événement de grade ≥ 3 ou ≥ 4 n'a été rapporté.

Un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 2,9 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (N = 137). Des événements de grade 3 et des événements graves ont chacun été rapportés chez 1,5 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive ; aucun événement de grade ≥ 4 n'a été rapporté.

Un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 15,6 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 dans la phase de consolidation, au cours de laquelle BLINCYTO a été administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 4,1 % et 0,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 dans la phase de consolidation.

Un syndrome de fuite capillaire a été observé chez 1 patient dans le cadre de l'étude clinique de phase II réalisée chez des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire et chez 1 patient dans le cadre de l'étude clinique de phase II réalisée chez des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive. Aucun syndrome de fuite capillaire n'a été observé chez les patients adultes dans le cadre de l'étude clinique de phase II réalisée chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire.

Pour la prise en charge clinique du SRC, voir rubrique 4.4.

Élévation des enzymes hépatiques

Dans l'étude clinique de phase III randomisée (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO, des élévations des enzymes hépatiques et des signes/symptômes associés ont été rapportés chez 22,4 % des patients. Des effets indésirables graves et de grade ≥ 3 (tels qu'augmentation des ALAT, augmentation des ASAT et augmentation de la bilirubinémie) ont été observés respectivement chez 1,5 % et 13,6 % des patients. Le délai médian jusqu'au premier événement était de 4 jours à compter du début du traitement d'initiation par BLINCYTO.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez 17,8 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (N = 45), des événements graves ont été rapportés chez 2,2 % des patients. Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 13,3 % et 6,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez 12,4 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (N = 137). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 8,0 % et 4,4 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive.

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.

Pancréatite

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou fatale ont été rapportés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre des études cliniques et depuis la commercialisation. Le délai médian de survenue était de 7,5 jours. Pour la prise en charge clinique de la pancréatite, voir rubrique 4.4.

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie a été rapportée. Les patients dont l'IRM ou la TDM cérébrale était évocatrice d'une leucoencéphalopathie présentaient des effets 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 confirmé de LEMP n'a été rapporté dans les études cliniques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire dans trois études en ouvert : une étude de phase I/II à un seul bras (MT103-205), une étude de phase III randomisée, contrôlée (20120215) et une étude de phase III randomisée chez des patients pédiatriques et de jeunes adultes présentant une LAL à précurseurs B en première rechute (AALL1331).

L'étude MT103-205 était une étude de recherche de dose/à doses croissantes chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire au cours de laquelle 70 patients, âgés de 7 mois à 17 ans, étaient traités selon le schéma posologique recommandé.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (11,4 %), la neutropénie fébrile (11,4 %), le syndrome de relargage de cytokines (5,7 %), le sepsis (4,3 %), les infections sur dispositif (4,3 %), le surdosage (4,3 %), les convulsions (2,9 %), l'insuffisance respiratoire (2,9 %), l'hypoxie (2,9 %), la pneumonie (2,9 %), et la défaillance multiviscérale (2,9 %).

Les effets indésirables survenus chez des patients pédiatriques traités par BLINCYTO étaient de type similaire à ceux observés chez les patients adultes. Les effets indésirables observés plus fréquemment (différence ≥ 10 %) dans la population pédiatrique que dans la population adulte étaient l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie, la fièvre, les réactions liées à la perfusion, la prise de poids et l'hypertension.

Le type et la fréquence des effets indésirables étaient similaires entre les différents sous-groupes pédiatriques (sexe, âge et région géographique).

À une dose plus élevée que la dose recommandée dans l'étude MT103-205, 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.

BLINCYTO a également été évalué chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert (20120215) au cours de laquelle 54 patients, âgés de 1 à 18 ans, étaient traités selon le schéma posologique recommandé pour une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque. Le profil de sécurité de BLINCYTO dans l'étude 20120215 est cohérent avec celui de la population pédiatrique étudiée présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

BLINCYTO a également été évalué chez des patients pédiatriques et de jeunes adultes (≥ 1 an à < 31 ans) présentant une LAL à précurseurs B en première rechute dans une étude de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert (AALL1331) au cours de laquelle 253 patients pédiatriques et jeunes adultes ont reçu BLINCYTO. Le profil de sécurité de BLINCYTO dans cette étude était cohérent avec les résultats de sécurité rapportés dans les précédentes études sur BLINCYTO.

Autres populations particulières

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.

Les patients âgés présentant une LAL avec MRD positive traités par BLINCYTO peuvent être susceptibles de présenter un risque plus élevé d'hypogammaglobulinémie que les patients plus jeunes. Il est recommandé que les taux d'immunoglobulines soient surveillés chez les patients âgés au cours du traitement par BLINCYTO.

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

Immunogénicité

Dans les études cliniques chez des patients adultes atteints de LAL traités par BLINCYTO, moins de 2 % des patients ont obtenu un résultat positif au test de détection d'anticorps anti-blinatumomab. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-blinatumomab, la majorité présentait une activité neutralisante *in vitro*. Aucun anticorps anti-blinatumomab n'a été détecté au cours des études cliniques chez des patients pédiatriques atteints de LAL en rechute ou réfractaire traités par le blinatumomab.

Le développement d'anticorps anti-blinatumomab peut affecter la pharmacocinétique de BLINCYTO.

D'une manière générale, l'ensemble des données cliniques suggère que la présence d'anticorps anti-blinatumomab n'a pas d'impact clinique sur la sécurité ou l'efficacité de BLINCYTO.

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 doivent déclarer 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques, Code ATC : L01FX07.

Mécanisme d'action

Le blinatumomab est une molécule 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, le relargage 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/m²/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/m²/jour et 1,5 microgrammes/m²/jour et chez quelques patients non-répondeurs à des doses plus élevées.

Les taux de lymphocytes périphériques n'ont pas été mesurés chez les patients pédiatriques.

Les taux de cytokines incluant IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF α et IFN γ ont été mesurés et l'IL6, l'IL10 et l'IFN γ étaient les plus élevés. Une élévation transitoire des taux de cytokines a été observée au cours des 2 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

LAL à précurseurs B dans la phase de consolidation

L'efficacité de BLINCYTO dans la phase de consolidation pour le traitement de la LAL à précurseurs B chez les patients adultes et pédiatriques a été évaluée dans le cadre des études E1910, 20120215 et AALL1331. Les résultats d'efficacité de l'étude E1910 sont décrits ci-dessous et ceux des études chez les patients pédiatriques et jeunes adultes sont décrits dans la section « Population pédiatrique ».

Dans l'étude E1910 (20129152), la sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, contrôlée, menée chez des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif récemment diagnostiquée. Les patients éligibles ont reçu une chimiothérapie d'induction. Après l'induction, les patients présentant une rémission hématologique complète (RC) ou une RC avec récupération incomplète des valeurs de la numération sanguine périphérique (RCi) ont continué l'étude et ont reçu une chimiothérapie d'intensification. Après le traitement d'intensification, 286 patients ont été randomisés ou répartis pour recevoir BLINCYTO en alternance avec une chimiothérapie de consolidation (n = 152) ou une chimiothérapie de consolidation conventionnelle seule (n = 134). Les patients de chaque bras ont reçu la même chimiothérapie d'entretien. La randomisation était stratifiée en fonction du statut de la MRD (négativité de la MRD définie comme $< 1 \times 10^{-4}$), de l'âge (< 55 ans *versus* ≥ 55 ans), du statut CD20, de l'utilisation du rituximab et de l'intention de recevoir une greffe allogénique de cellules souches.

Le bras BLINCYTO de l'étude était constitué de 2 cycles de BLINCYTO (chaque cycle comprenait 28 microgrammes/jour de BLINCYTO administré en perfusion intraveineuse continue pendant 28 jours, avec une période de repos sans traitement de 14 jours entre les cycles) suivis de 3 cycles de chimiothérapie de consolidation, d'un troisième cycle de BLINCYTO suivi d'un cycle supplémentaire de chimiothérapie de consolidation, puis d'un quatrième cycle de BLINCYTO. Le bras conventionnel de l'étude était constitué de 4 cycles de chimiothérapie de consolidation. Les patients de chaque bras ont reçu le même nombre de cycles et de doses de chimiothérapie de consolidation. Les patients qui ont été randomisés dans le bras conventionnel pouvaient directement passer à la greffe allogénique de cellules souches ou à la chimiothérapie de consolidation. Les patients qui ont été randomisés ou répartis dans le bras BLINCYTO ont reçu 2 cycles de BLINCYTO et ont pu ensuite passer à la greffe allogénique de cellules souches ou continuer pour recevoir 2 cycles supplémentaires de BLINCYTO.

La démographie et les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les bras de traitement. Les informations relatives à la démographie et aux caractéristiques sont présentées dans le tableau 10.

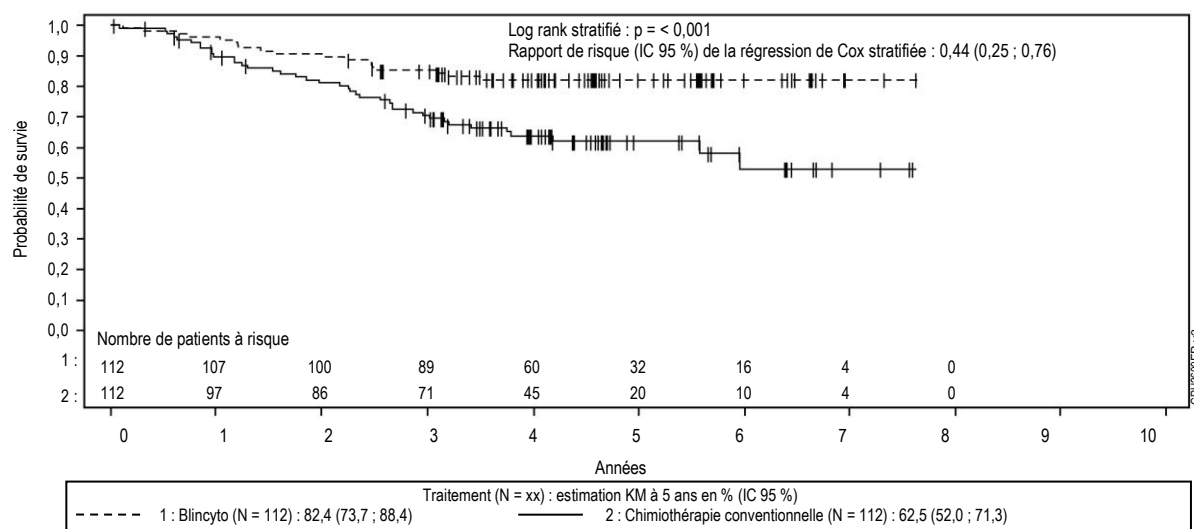
Tableau 10. Démographie et caractéristiques (E1910)

Caractéristique	Bras BLINCYTO (N = 152)		Bras conventionnel (N = 134)	
	MRD positive (N = 40)	MRD négative (N = 112)	MRD positive (N = 22)	MRD négative (N = 112)
Âge				
Moyen, ans (min, max)	49,6 (30, 69)		50,2 (30, 70)	
Hommes, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Ethnie, n (%)				
Amérindien ou natif de l'Alaska	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiatique	4 (2,6)		2 (1,5)	
Noir (ou Afro-Américain)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanique (ou latino)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	1 (0,7)		0 (0,0)	
Blanc	117 (77,0)		110 (82,1)	
Ont reçu une greffe allogénique de cellules souches, n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Nombre moyen de cycles de BLINCYTO chez les patients qui ont reçu une greffe allogénique de cellules souches, n (cycles)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Nombre moyen de cycles de BLINCYTO chez les patients qui n'ont pas reçu de greffe allogénique de cellules souches, n (cycles)	21 (2,90)	89 (3,30)		

Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) chez les patients avec MRD négative. Le critère d'évaluation secondaire comprenait la survie sans rechute (SSR) chez les patients avec MRD négative, et comprenait la SG et la SSR chez les patients avec MRD positive.

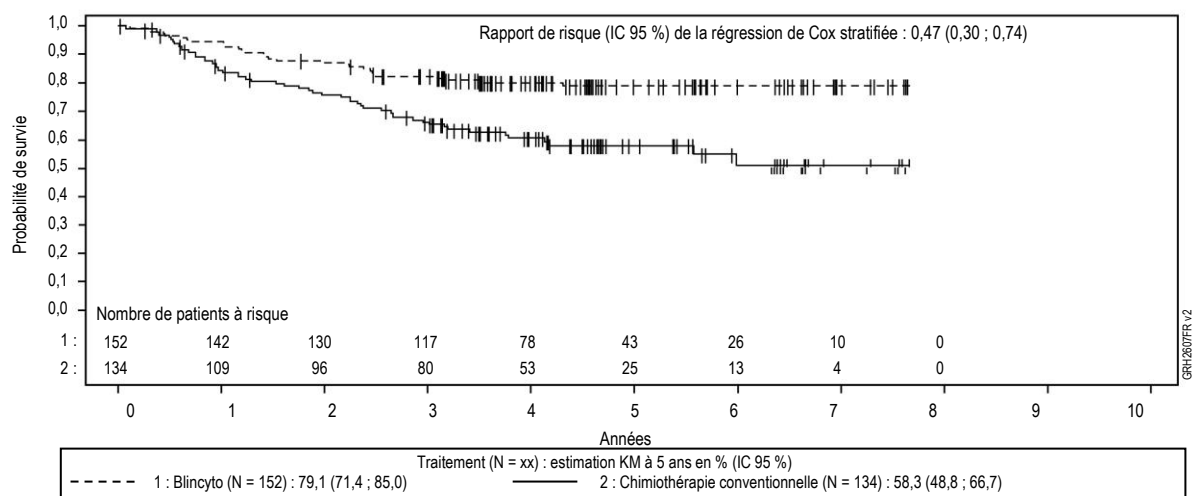
L'étude a montré une amélioration de la SG et de la SSR. Le rapport de risque stratifié et les estimations de Kaplan-Meier pour la SG et la SSR chez les patients avec MRD négative, avec MRD positive et chez tous les patients combinés, indépendamment du statut de la MRD, sont présentés dans le tableau 13. La courbe de Kaplan-Meier pour la SG chez les patients avec MRD négative est présentée à la figure 3. La courbe de Kaplan-Meier pour la SG chez tous les patients combinés, indépendamment du statut de la MRD est présentée à la figure 4.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale chez les patients avec MRD négative à la randomisation (avant le début de la consolidation) (E1910) (date de gel des données : 23 juin 2023)



KM = Kaplan-Meier, IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans l'analyse, la censure est indiquée par une barre verticale.

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale combinant les patients avec MRD positive et avec MRD négative à la randomisation (avant le début de la consolidation) (E1910)



KM = Kaplan-Meier, IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans l'analyse, la censure est indiquée par une barre verticale.

Tableau 11. Survie globale et survie sans rechute chez les patients avec MRD négative et avec MRD positive (E1910)

	Bras BLINCYTO	Bras conventionnel
MRD négative		
Nombre de patients	112	112
Durée médiane de suivi (ans) ^{a, b}	4,5	4,5
Survie globale		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	82,4 [73,7 ; 88,4]	62,5 [52,0 ; 71,3]
Rapport de risque [IC 95 %] ^c	0,44 [0,25 ; 0,76]	
Valeur p	0,003	
Survie sans rechute		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	77,0 [67,8 ; 83,8]	60,5 [50,1 ; 69,4]
Rapport de risque [IC 95 %] ^d	0,53 [0,32 ; 0,88]	
MRD positive		
Nombre de patients	40	22
Durée médiane de suivi (ans) ^{e, b}	4,6	5,0
Survie globale		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	70,1 [52,0 ; 82,5]	37,8 [17,8 ; 57,7]
Rapport de risque [IC 95 %] ^f	0,40 [0,14 ; 1,12]	
Survie sans rechute		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	71,8 [54,8 ; 83,3]	39,4 [19,3 ; 59,0]
Rapport de risque [IC 95 %] ^g	0,37 [0,13 ; 1,03]	
MRD négative et MRD positive combinées		
Nombre de patients	152	134
Durée médiane de suivi (ans) ^{a, b, e}	4,5	4,5
Survie globale		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	79,1 [71,4 ; 85,0]	58,3 [48,8 ; 66,7]
Rapport de risque [IC 95 %] ^f	0,47 [0,30 ; 0,74]	
Survie sans rechute		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	75,6 [67,8 ; 81,8]	57,2 [47,9 ; 65,4]
Rapport de risque [IC 95 %] ^g	0,53 [0,35 ; 0,81]	

L'analyse complète comprend tous les patients randomisés ou répartis qui sont évalués comme présentant une réponse de la MRD négative ou positive au niveau central après la chimiothérapie d'induction et d'intensification.

IC = intervalle de confiance. La survie sans rechute (SSR) est calculée de la date de randomisation ou d'inclusion jusqu'à la date de rechute ou de décès toutes causes confondues. La survie globale (SG) est calculée de la date de randomisation ou d'inclusion jusqu'à la date de décès toutes causes confondues.

MRD positive définie comme la valeur $MRD \geq 1 \times 10^{-4}$ et MRD négative définie comme la valeur $MRD < 1 \times 10^{-4}$.

^a Les années sont calculées en jours, de la date de randomisation à la date d'événement/de censure, divisés par 365,25.

^b La durée jusqu'à la censure mesure la durée de suivi calculée en inversant l'indicateur de statut pour la censure et les événements.

^c Les estimations du rapport de risque sont obtenues d'après le modèle de régression de Cox stratifié. Un rapport de risque $< 1,0$ indique un taux moyen de décès plus faible et une survie plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras conventionnel.

^d Les estimations du rapport de risque sont obtenues d'après le modèle de régression de Cox stratifié. Un rapport de risque $< 1,0$ indique un taux moyen d'événements plus faible et une survie sans rechute plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras conventionnel.

^e Les années sont calculées en jours, de la date de randomisation ou d'inclusion à la date d'événement/de censure, divisés par 365,25.

^f Les estimations du rapport de risque sont obtenues d'après le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Un rapport de risque $< 1,0$ indique un taux moyen de décès plus faible et une survie plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras conventionnel.

^g Les estimations du rapport de risque sont obtenues d'après le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Un rapport de risque $< 1,0$ indique un taux moyen d'événements plus faible et une survie sans rechute plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras conventionnel.

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/m²/jour (correspondant environ aux doses de 9 à 162 microgrammes/jour). Après une perfusion intraveineuse continue, la concentration sérique à l'état d'équilibre (C_{ss}) était atteinte en un jour et était restée stable au cours du temps. L'augmentation des valeurs moyennes de la C_{ss} 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 C_{ss} moyenne (ET) était respectivement de 228 (356) pg/mL et 616 (537) pg/mL. La pharmacocinétique du blinatumomab chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive était similaire à celle chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire. La pharmacocinétique du blinatumomab dans la phase de consolidation chez les adultes présentant une LAL à précurseurs B, y compris les patients présentant une LAL récemment diagnostiquée et une LAL en première rechute, était similaire à celle des patients adultes présentant une LAL en rechute ou réfractaire.

Distribution

Le volume de distribution moyen (ET) estimé sur la base de la phase terminale (V_z) était de 5,27 (4,37) 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 3,10 (2,94) L/heure. La demi-vie moyenne (ET) était de 2,20 (1,34) heures. Des quantités négligeables de blinatumomab ont été excrétées dans les urines aux doses cliniques testées.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du blinatumomab n'a été observée selon l'âge, le sexe, l'ethnie, l'ethnicité, le statut du chromosome Philadelphie, ou l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq à la limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine totale $>$ 1 à $1,5 \times$ LSN et tous les taux d'ASAT) ou modérée (bilirubine totale $>$ $1,5$ à $3 \times$ LSN et tous les taux d'ASAT). La surface corporelle (0,4 à 2,9 m²) a une incidence sur la pharmacocinétique du blinatumomab, jouant un rôle dans le dosage en fonction de la SC chez les patients pesant $<$ 45 kg.

Insuffisance rénale

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

Les analyses de pharmacocinétique 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, à partir du moment où une variabilité inter-patients élevée a été mise en évidence (CV% allant jusqu'à 98,4 %), 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. L'effet de l'insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du blinatumomab n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle de pharmacocinétique utilisant du blinatumomab n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du blinatumomab a été évalué par le biais d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée par rapport à une fonction hépatique normale, à l'aide des critères définis par le groupe de travail sur les dysfonctionnements organiques de l'Institut National du Cancer. Aucune différence cliniquement significative dans la clairance du blinatumomab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et sévère et les patients présentant une fonction normale. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du blinatumomab n'a pas été étudié.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire sur une échelle de doses allant de 5 à 30 microgrammes/m²/jour chez les patients pédiatriques. Aux doses recommandées de 5 et 15 microgrammes/m²/jour pour le traitement de la LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, les valeurs moyennes (ET) de concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) étaient respectivement de 162 (179) et 533 (392) pg/mL. Les valeurs moyennes (ET) estimées pour le volume de distribution (V_z), la clairance (CL) et la demi-vie terminale (t_{1/2,z}) étaient respectivement de 4,14 (3,32) L/m², 1,65 (1,62) L/heure/m² et 2,14 (1,44) heures.

La pharmacocinétique du blinatumomab dans la phase de consolidation chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B, y compris les patients présentant une LAL à précurseurs B en première rechute, était similaire à celle des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

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 un relargage 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 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. 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. DONNEES 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

5 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 de 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).

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).
- À la fin de la perfusion, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation de la solution pour perfusion

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.

Reconstituer BLINCYTO avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer les flacons de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).

Pour amorcer la tubulure intraveineuse, utiliser exclusivement la solution dans la poche contenant la solution pour perfusion FINALE de BLINCYTO préparée. Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Reconstitution de BLINCYTO

1. Déterminer le nombre de flacons de BLINCYTO requis pour une dose et la durée de perfusion.
2. 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. Orienter l'eau le long des parois du flacon de BLINCYTO et non pas directement sur la poudre lyophilisée.
 - **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.
3. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive.
 - **Ne pas agiter.**
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement 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.**

Préparation d'une poche à perfusion de BLINCYTO

Vérifier la dose et la durée de perfusion prescrites pour chaque poche à perfusion de BLINCYTO. Afin de minimiser les erreurs, **utiliser les volumes spécifiques indiqués dans les tableaux 16 et 17 pour préparer la poche à perfusion de BLINCYTO.**

- Tableau 16 pour les patients pesant 45 kg ou plus
 - Tableau 17 pour les patients pesant moins de 45 kg
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 la solution (stabilisant) restante.
 3. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques le volume requis de solution de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et la solution (stabilisant). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse.
 - Voir le tableau 18 pour connaître le volume spécifique de BLINCYTO reconstitué requis pour les patients pesant 45 kg ou plus.
 - Voir le tableau 19 pour connaître le volume spécifique de BLINCYTO reconstitué requis pour les patients pesant moins de 45 kg (dose selon la SC).
 - *Éliminer le flacon contenant la solution reconstituée de BLINCYTO non utilisée.*
 4. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion. Vérifier que la tubulure intraveineuse est compatible avec la pompe à perfusion.
 5. Éliminer l'air de la poche à perfusion. Ceci est particulièrement important en cas d'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire.
 6. **Amorcer la ligne de perfusion intraveineuse exclusivement avec la solution dans la poche contenant la solution pour perfusion FINALE de BLINCYTO préparée.**
 7. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée réfrigérée entre 2 °C et 8 °C.

Tableau 16. Pour les patients pesant 45 kg ou plus : volumes de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de solution (stabilisant) et de BLINCYTO reconstitué à ajouter dans la poche à perfusion

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)		250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)		
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)		5,5 mL		
Durée de perfusion	Dose	Débit de perfusion	BLINCYTO reconstitué	
			Volume	Flacons
24 heures	9 microgrammes/jour	10 mL/heure	0,83 mL	1
	28 microgrammes/jour	10 mL/heure	2,6 mL	1
48 heures	9 microgrammes/jour	5 mL/heure	1,7 mL	1
	28 microgrammes/jour	5 mL/heure	5,2 mL	2
72 heures	9 microgrammes/jour	3,3 mL/heure	2,5 mL	1
	28 microgrammes/jour	3,3 mL/heure	8 mL	3
96 heures	9 microgrammes/jour	2,5 mL/heure	3,3 mL	2
	28 microgrammes/jour	2,5 mL/heure	10,7 mL	4

Tableau 17. Pour les patients pesant moins de 45 kg : volumes de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de solution (stabilisant) et de BLINCYTO reconstitué à ajouter dans la poche à perfusion

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	Dose	Débit de perfusion	SC (m ²)	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
24 heures	5 microgrammes/m ² /jour	10 mL/heure	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
0,4 – 0,49	0,2 mL	1			
24 heures	15 microgrammes/m ² /jour	10 mL/heure	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
0,4 – 0,49	0,59 mL	1			
48 heures	5 microgrammes/m ² /jour	5 mL/heure	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	Dose	Débit de perfusion	SC (m ²)	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 heures	15 microgrammes/m ² /jour	5 mL/heure	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1
			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
0,4 – 0,49	1,2 mL	1			
72 heures	5 microgrammes/m ² /jour	3,3 mL/heure	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
0,4 – 0,49	0,59 mL	1			

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	Dose	Débit de perfusion	SC (m ²)	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
72 heures	15 microgrammes/m ² /jour	3,3 mL/heure	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
0,4 – 0,49	1,8 mL	1			
96 heures	5 microgrammes/m ² /jour	2,5 mL/heure	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1
			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
0,4 – 0,49	0,78 mL	1			
96 heures	15 microgrammes/m ² /jour	2,5 mL/heure	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)		250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)			
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)		5,5 mL			
Durée de perfusion	Dose	Débit de perfusion	SC (m ²)	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
			0,4 – 0,49	2,3 mL	1

SC = surface corporelle

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Amgen S.A.S.

25 Quai du Président Paul Doumer

92400 Courbevoie

Tél: +33 (0)9 69 363 363

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NA

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 9 mars 2023

10. DATE DE MISE A 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>.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Uniquement sur ordonnance.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.