

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BLINCYTO 38,5 μικρογραμμάρια, κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα φιαλίδιο σκόνης παρέχει 38,5 μικρογραμμάρια μπλινатуμομάμπη.

Η ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ έχει ως αποτέλεσμα τελική συγκέντρωση μπλινатуμομάμπη 12,5 μικρογραμμάρια /ml.

Η μπλινатуμομάμπη παράγεται σε ωοθηκικά κύτταρα κινεζικών χάμστερ με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κόνις BLINCYTO (κόνις για πυκνό διάλυμα): Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

Διάλυμα (σταθεροποιητικό): Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διαυγές διάλυμα με pH 7,0.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το BLINCYTO ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη γιατρών με πείρα στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών.

Συνιστάται νοσηλεία για την έναρξη της θεραπείας τουλάχιστον για τις πρώτες 9 ημέρες του πρώτου κύκλου και τις πρώτες 2 ημέρες του δεύτερου κύκλου.

Σε ασθενείς με ιστορικό ή κλινικά σημαντική παθολογία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4), συνιστάται νοσηλεία τουλάχιστον για τις πρώτες 14 ημέρες του πρώτου κύκλου. Στον δεύτερο κύκλο, συνιστάται νοσηλεία τουλάχιστον για τις πρώτες 2 ημέρες και η κλινική απόφαση θα πρέπει να βασίζεται στην ανεκτικότητα στη μπλινатуμομάμπη κατά τον πρώτο κύκλο. Χρειάζεται να επιδειχθεί προσοχή καθώς έχουν παρατηρηθεί περιστατικά με αργοπορημένη εμφάνιση των πρώτων νευρολογικών συμβαμάτων στον δεύτερο κύκλο.

Για την έναρξη όλων των επακόλουθων κύκλων και την επανέναρξη της θεραπείας (π.χ. εάν η θεραπεία διακοπεί για 4 ή περισσότερες ώρες), συνιστάται επίβλεψη από έναν επαγγελματία υγείας ή νοσηλεία.

Οι σάκοι έγχυσης BLINCYTO θα πρέπει να προετοιμάζονται για να εγχυθούν σε 24 ώρες, 48 ώρες, 72 ώρες, ή 96 ώρες. Βλέπε τρόπο χορήγησης.

### Δοσολογία

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν 2 κύκλους θεραπείας. Ένας κύκλος θεραπείας συνίσταται σε 28 ημέρες (4 εβδομάδες) συνεχούς έγχυσης. Κάθε κύκλος θεραπείας διαχωρίζεται από τον προηγούμενο από ένα διάστημα 14 ημερών (2 εβδομάδων) χωρίς θεραπεία.

Οι ασθενείς που έχουν επιτύχει πλήρη ύφεση (CR/CRh\*) μετά από 2 κύκλους θεραπείας μπορούν να λάβουν έως και 3 επιπρόσθετους κύκλους θεραπείας σταθεροποίησης με BLINCYTO, με βάση μία εξατομικευμένη αξιολόγηση οφελών-κινδύνων.

Συνιστώμενη δόση (για ασθενείς με ελάχιστο σωματικό βάρος 45 kg):

Κύκλος 1		διάστημα 2 εβδομάδων χωρίς θεραπεία (Ημέρες 29 – 42)	Κύκλος 2 και επακόλουθοι κύκλοι (Ημέρες 1 – 28)
Δόση έναρξης, Ημέρες 1 – 7	Επακόλουθη δόση Ημέρες 8 – 28		
9 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	28 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης		28 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης

*Συστάσεις σχετικά με προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και επιπρόσθετες φαρμακευτικές αγωγές*

Δεξαμεθαζόνη 20 mg θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως 1 ώρα πριν από την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας με BLINCYTO.

Η χρήση αντιπυρετικών (π.χ. παρακεταμόλη) συνιστάται για τη μείωση της πυρεξίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών κάθε κύκλου θεραπείας.

Συνιστάται χορήγηση ενδορραχιαίας χημειοθεραπείας προφύλαξης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO για την πρόληψη υποτροπής της ΟΛΛ στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

*Προκαταρκτική θεραπεία για ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου*

Για ασθενείς με λευχαιμικούς βλάστες στο μυελό των οστών  $\geq 50\%$  ή μέτρηση λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα  $> 15.000/\mu\text{κρολίτρο}$  θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (σε δόση που να μην υπερβαίνει τα 24 mg/ημέρα).

*Ρυθμίσεις της δόσης*

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής του BLINCYTO, όπως προβλέπεται, σε περίπτωση εμφάνισης των ακόλουθων σοβαρών (βαθμού 3) ή απειλητικών για τη ζωή (βαθμού 4) τοξικοτήτων (βλ. παράγραφο 4.4): σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, σύνδρομο λύσης όγκου, νευρολογική τοξικότητα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και οποιεσδήποτε άλλες κλινικά σημαντικές τοξικότητες.

Εάν η διακοπή της θεραπείας μετά από μία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν διαρκέσει παραπάνω από 7 ημέρες, θα πρέπει να συνεχίζεται ο ίδιος κύκλος θεραπείας έως ότου συμπληρωθούν 28 ημέρες έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων των ημερών πριν και μετά τη διακοπή του συγκεκριμένου κύκλου. Εάν μία διακοπή λόγω μίας ανεπιθύμητης ενέργειας διαρκέσει περισσότερες από 7 ημέρες, θα πρέπει να ξεκινά ένας νέος κύκλος. Εάν για την υποχώρηση της τοξικότητας χρειαστούν περισσότερες από 14 ημέρες, η χορήγηση του BLINCYTO θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, εκτός εάν περιγράφεται κάτι διαφορετικό στον πίνακα πιο κάτω.

<b>Τοξικότητα</b>	<b>Βαθμός*</b>	<b>Ενέργεια</b>
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, σύνδρομο λύσης όγκου	Βαθμός 3	Διακοπή του BLINCYTO έως την υποχώρηση της τοξικότητας, στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 9 mcg/ημέρα. Κλιμάκωση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.
	Βαθμός 4	Οριστική διακοπή του BLINCYTO.
Νευρολογική τοξικότητα	Σπασμοί	Οριστική διακοπή του BLINCYTO εάν εμφανιστούν περισσότερα από ένα επεισόδια σπασμών.
	Βαθμός 3	Διακοπή του BLINCYTO έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε βαθμού 1 (ήπια) και για τουλάχιστον 3 ημέρες, στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 9 mcg/ημέρα. Κλιμάκωση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί. Για επανέναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική αγωγή δεξαμεθαζόνης σε δόση 24 mg. Στη συνέχεια, η δόση της δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά σε διάστημα 4 ημερών. Εάν η τοξικότητα εμφανίστηκε σε δόση 9 mcg/ημέρα ή εάν για την υποχώρηση της τοξικότητας χρειαστούν περισσότερες από 7 ημέρες, η χορήγηση του BLINCYTO θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.
	Βαθμός 4	Οριστική διακοπή του BLINCYTO.
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Βαθμός 3	Εάν η αύξηση είναι κλινικά σημαντική, διακοπή του BLINCYTO έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε βαθμού 1 (ήπια), στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 9 mcg/ημέρα. Κλιμάκωση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.
	Βαθμός 4	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του BLINCYTO.
Άλλες κλινικά σημαντικές (όπως προσδιορίζεται από τον θεράποντα γιατρό) ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμός 3	Διακοπή του BLINCYTO έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμού 1 (ήπια), στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 9 mcg/ημέρα. Κλιμάκωση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.
	Βαθμός 4	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του BLINCYTO.

\*Με βάση τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI), έκδοση 4.0. Ο βαθμός 3 αντιστοιχεί σε σοβαρές τοξικότητες και ο βαθμός 4 σε απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών), βλ. παράγραφο 5.1. Η πείρα με τη χρήση του BLINCYTO σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών είναι περιορισμένη.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής, δεν αναμένεται επίδραση της ηπατικής λειτουργίας αναφοράς στην έκθεση στη μπλινατουμομάπη και δεν απαιτείται ρύθμιση της αρχικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

## Τρόπος χορήγησης

**Σημαντική σημείωση: Μην πραγματοποιείτε έκπλυση των γραμμών έγχυσης ενώ είναι συνδεδεμένες με τον ασθενή, καθώς κάτι τέτοιο θα προκαλέσει ακούσια χορήγηση εμβολής του BLINCYTO. Το BLINCYTO θα πρέπει να εγχέεται μέσω ενός αυλού που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για αυτόν τον σκοπό.**

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό και την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το διάλυμα προς έγχυση BLINCYTO χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, η οποία παρέχεται σε σταθερό ρυθμό ροής με τη χρήση μίας αντλίας έγχυσης σε διάστημα έως και 96 ωρών.

Το διάλυμα προς έγχυση BLINCYTO θα πρέπει να χορηγείται με τη χρήση ενδοφλέβιου καθετήρα, ο οποίος θα περιέχει ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρογενές φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών με μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα.

Μία θεραπευτική δόση των 9 mcg/ημέρα ή των 28 mcg/ημέρα θα πρέπει να χορηγείται στον ασθενή μέσω της έγχυσης συνολικά 240 ml διαλύματος προς έγχυση BLINCYTO σε έναν από τους 4 σταθερούς ρυθμούς έγχυσης και τις αντίστοιχες διάρκειες έγχυσης:

- Ρυθμός έγχυσης 10 ml/ώρα για 24 ώρες
- Ρυθμός έγχυσης 5 ml/ώρα για 48 ώρες
- Ρυθμός έγχυσης 3,3 ml/ώρα για 72 ώρες
- Ρυθμός έγχυσης 2,5 ml/ώρα για 96 ώρες

Η επιλογή της διάρκειας έγχυσης θα πρέπει να γίνεται από τον θεράποντα γιατρό, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συχνότητα αλλαγών του σάκου έγχυσης. Η στοχευόμενη θεραπευτική δόση του BLINCYTO που χορηγείται δεν αλλάζει.

## *Αλλαγή του σάκου έγχυσης*

Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να αλλάζει τουλάχιστον κάθε 96 ώρες από έναν επαγγελματία υγείας για λόγους στειρότητας.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Νευρολογικά συμβάματα

Έχουν παρατηρηθεί νευρολογικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων των συμβαμάτων με θανατηφόρο έκβαση. Τα νευρολογικά συμβάματα Βαθμού 3 (CTCAE έκδοση 4.0) ή υψηλότερου Βαθμού (σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή) μετά την έναρξη της χορήγησης μπλινατουμομάμπης περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές της ομιλίας, διαταραχές της συνείδησης, σύγχυση και αποπροσανατολισμό και διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την έναρξη της μπλινατουμομάμπης έως την εμφάνιση ενός νευρολογικού συμβάματος ήταν 9 ημέρες. Η πλειονότητα των συμβαμάτων υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης νευρολογικών τοξικοτήτων, συμπεριλαμβανομένων διαταραχής της γνωστικής λειτουργίας, εγκεφαλοπάθειας και σύγχυσης. Οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων (όπως ζάλη, υπαισθησία, μείωση των αντανακλαστικών, τρόμο, δυσαισθησία, παραισθησία, διαταραχή της μνήμης) είχαν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων (όπως τρόμο, ζάλη, συγχυτική κατάσταση, εγκεφαλοπάθεια και αταξία). Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση ενός νευρολογικού συμβάματος στους ασθενείς αυτούς ήταν 12 ημέρες.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ιστορικό ή παρουσία κλινικά σημαντικής παθολογίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (π.χ. επιληψία, επιληπτικές κρίσεις, πάρεση, αφασία, εγκεφαλικό επεισόδιο, σοβαρές εγκεφαλικές βλάβες, άνοια, νόσο Πάρκινσον, παρεγκεφαλιδική νόσος, οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο, ψύχωση), καθώς αποκλείονταν από τις κλινικές μελέτες. Υπάρχει πιθανότητα υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό. Τα δυνητικά οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων και θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του BLINCYTO σε αυτούς τους ασθενείς.

Η πείρα με τη μπλινατουμομάμπη σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ενεργό ΟΛΛ στο ΚΝΣ ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) είναι περιορισμένη. Ωστόσο, ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με μπλινατουμομάμπη σε κλινικές μελέτες μετά από εξάλειψη των βλαστών από το ENY με θεραπεία που στόχευε στο ΚΝΣ (όπως ενδορραχιαία χημειοθεραπεία). Συνεπώς, μετά την κάθαρση του ENY, μπορεί να ξεκινά θεραπεία με BLINCYTO.

Συνιστάται η πραγματοποίηση μίας νευρολογικής εξέτασης στους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO, καθώς και η κλινική παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών συμβαμάτων (π.χ. εξέταση γραφής). Η αντιμετώπιση αυτών των σημείων και συμπτωμάτων έως την υποχώρησή τους μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη με τη χορήγηση κατάλληλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρασετάμη).

## Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μπλινατουμομάμπη, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σήψης, πνευμονίας, βακτηριαμίας, ευκαιριακών λοιμώξεων και λοιμώξεων στη θέση του καθετήρα, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες. Οι ασθενείς με αρχική κατάσταση απόδοσης  $\geq 2$  σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (ECOG) εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάσταση απόδοσης  $< 2$  σύμφωνα με την ECOG. Η πείρα με τη χρήση του BLINCYTO σε ασθενείς με ενεργό μη ελεγχόμενη λοίμωξη είναι περιορισμένη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν BLINCYTO θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2).

## Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και αντιδράσεις στην έγχυση

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο (βαθμού  $\geq 4$ ), έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα που μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα CRS περιλάμβαναν πυρεξία, εξασθένηση, κεφαλαλγία, υπόταση, αυξημένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης και ναυτία. Όχι συχνά, αυτά τα συμβάντα είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του BLINCYTO. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση ενός συμβάντος CRS ήταν 2 ημέρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αυτών των συμβάντων.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) και σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (CLS, π.χ. υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυμπύκνωση) έχουν σχετιστεί συχνά με CRS (βλ. Παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που εμφανίζουν σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση / σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS) έχει αναφερθεί, με μικρή συχνότητα, στο πλαίσιο του CRS.

Οι αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να είναι κλινικά μη διακριτές από τις εκδηλώσεις του CRS (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις στην έγχυση εμφανίζονταν γενικά σε σύντομο χρονικό διάστημα, δηλ. εντός 48 ωρών μετά την έναρξη της έγχυσης. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς ανέφεραν καθυστερημένη εμφάνιση αντιδράσεων στην έγχυση ή εμφάνισή τους σε μεταγενέστερους κύκλους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αντιδράσεις στην έγχυση, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της έναρξης του πρώτου και του δεύτερου κύκλου θεραπείας, και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η χρήση αντιπυρετικών (π.χ. παρακεταμόλη) συνιστάται για τη μείωση της πυρεξίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών κάθε κύκλου. Για να αμβλυνθεί ο κίνδυνος για CRS, είναι σημαντικό η έναρξη του BLINCYTO (κύκλος 1, ημέρες 1-7) να γίνει σύμφωνα με την προτεινόμενη δόση έναρξης στην παράγραφο 4.2. Η αντιμετώπιση αυτών των συμβάντων μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2).

## Σύνδρομο λύσης όγκου

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο (βαθμού  $\geq 4$ ), έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν BLINCYTO.

Κατάλληλα μέτρα προφύλαξης, συμπεριλαμβανομένων της επιθετικής ενυδάτωσης και της αντιπυρετικού (όπως αλλοπουρινόλη ή ρασβουρικάση), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία του TLS κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλότερη λευκοκυττάρωση ή υψηλό φορτίο όγκου. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα του TLS, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής λειτουργίας και του ισοζυγίου υγρών, κατά τις πρώτες 48 ώρες

μετά την πρώτη έγχυση. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση TLS σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αντιμετώπιση αυτών των συμβαμάτων μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιστατικών, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν BLINCYTO. Οι εργαστηριακές παράμετροι (συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι περιοριστικά, του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων) θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης του BLINCYTO, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 9 ημερών του πρώτου κύκλου, και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

#### Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Η θεραπεία με BLINCYTO σχετίστηκε με παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Η πλειονότητα των συμβαμάτων παρατηρήθηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας της έναρξης της θεραπείας και δεν απαιτούσαν προσωρινή ή οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της γ-γλουταμυλ τρανσφεράσης (GGT) και της ολικής χολερυθρίνης αίματος πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών των πρώτων 2 κύκλων. Η αντιμετώπιση αυτών των συμβάντων μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. Παράγραφο 4.2).

#### Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα παγκρεατίτιδα, σε ασθενείς που έλαβαν BLINCYTO σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η υψηλής δόσης θεραπείας με στεροειδή μπορεί να συνέβαλλε, σε μερικές περιπτώσεις στην εμφάνιση της παγκρεατίτιδας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας. Η αξιολόγηση των ασθενών μπορεί να περιλαμβάνει φυσική εξέταση, εργαστηριακή αξιολόγηση της αμυλάσης στον ορό και της λιπάσης στον ορό και κοιλιακή απεικόνιση, όπως υπέρηχο και άλλα κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα. Η αντιμετώπιση της παγκρεατίτιδας μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Λευκοεγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας

Μεταβολές στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του κρανίου, οι οποίες υποδεικνύουν την ύπαρξη λευκοεγκεφαλοπάθειας, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν BLINCYTO, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία του κρανίου και είχαν λάβει αντι-λευχαιμική χημειοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης συστηματικής υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης ή ενδορραχιαίας κυταραβίνης). Η κλινική σημασία αυτών των απεικονιστικών μεταβολών είναι άγνωστη.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ύπαρξη σημείων και συμπτωμάτων. Σε περίπτωση ύποπτων συμβαμάτων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε έναν νευρολόγο, διεξαγωγής MRI κρανίου και εξέτασης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), βλ. παράγραφο 4.8.

#### Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια από ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με BLINCYTO δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες ιούς δεν συνιστάται για



τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως την αποκατάσταση των επιπέδων των B-λεμφοκυττάρων σε φυσιολογικές τιμές μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας.

Λόγω της πιθανής εξάντλησης των αποθεμάτων B-λεμφοκυττάρων στα νεογνά έπειτα από έκθεση στη μπλινατουμομάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται για εξάντληση των αποθεμάτων B-λεμφοκυττάρων και η ανοσοποίηση με ζώντες ιούς θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου οι μετρήσεις των επιπέδων B-λεμφοκυττάρων του νεογνού έχουν αποκατασταθεί (βλ. παράγραφο 4.6).

### Αντισύλληψη

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και τουλάχιστον για 48 ώρες, με τη θεραπεία με BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.6).

### Σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής

Σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με BLINCYTO. Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθούνται αυστηρά οι οδηγίες για την προετοιμασία (συμπεριλαμβανομένης της ανασύστασης και αραιώσης) και τη χορήγηση, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένων της υποδοσολογίας και της υπερδοσολογίας) (βλ. παράγραφο 4.2).

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου κατά τη διάρκεια της 24 ωρης έγχυσης είναι δηλαδή «ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Τα αποτελέσματα από μία εξέταση *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα υποδηλώνουν ότι η μπλινατουμομάμπη δεν επηρέασε τη δράση των ενζύμων του CYP450.

Η έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO προκαλεί παροδική απελευθέρωση κυτταροκινών κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή των ενζύμων CYP450. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP450 και μεταφορέων με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. βαρφαρίνη) ή για τη συγκέντρωση του φαρμάκου (π.χ. κυκλοσπορίνη) κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος. Η δόση του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να ρυθμίζεται ως απαιτείται.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας με μπλινατουμομάμπη. Σε μία μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας στην προγεννητική ανάπτυξη που διεξήχθη σε ποντίκια τουποκατάστατο μορίου τρωκτικών, πέρασε στον πλακούντα και δεν υπήρξαν ενδείξεις πρόκλησης εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Οι αναμενόμενες ελλείψεις B και T-λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν στα εγκυμονούντα ποντίκια αλλά οι αιματολογικές επιδράσεις δεν διερευνήθηκαν στα έμβρυα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της μπλινατουμομάμπης σε έγκυες γυναίκες.

Η μπλινατουμομάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη θεραπεία με μπλινатуμομάμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να παρατηρηθεί έλλειψη Β-λεμφοκυττάρων στα νεογνά λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του προϊόντος. Συνεπώς, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται για έλλειψη Β-λεμφοκυττάρων και η ανοσοποίηση με εμβόλια ζώντων ιών θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου οι μετρήσεις των επιπέδων των Β-λεμφοκυττάρων του νεογνού έχουν αποκατασταθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσον η μπλινатуμομάμη ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Βάση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του, δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Συνεπώς, ως προληπτικό μέτρο ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη θεραπεία με μπλινатуμομάμη.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της μπλινатуμομάμης στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών ή θηλυκών ποντικών σε μελέτες τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων με το υποκατάστατο μόριο τροφτικών (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η μπλινатуμομάμη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστούν σύγχυση και αποπροσανατολισμός, διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας, κίνδυνοι επιληπτικών κρίσεων και διαταραχές της συνείδησης (βλ. παράγραφο 4.4). Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων, οι ασθενείς που λαμβάνουν μπλινатуμομάμη θα πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν ή να ασχολούνται με επικίνδυνες εργασίες ή δραστηριότητες, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων, κατά τη διάρκεια της χορήγησης της μπλινатуμομάμης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν νευρολογικά συμβάματα.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα ταυτοποιήθηκαν στην εγκριτική κλινική μελέτη (N=189).

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπλινатуμομάμη περιλαμβάνουν: λοιμώξεις (31,7%), νευρολογικά συμβάντα (16,4%), ουδετεροπενία / εμπύρετη ουδετεροπενία (15,3%), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (0,5%) και σύνδρομο λύσης όγκου (0,5%).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (67,2%), λοιμώξεις (63,0%), πυρεξία (59,8%), κεφαλαλγία (34,4%), εμπύρετη ουδετεροπενία (28%), περιφερικό οίδημα (25,9%), ναυτία (24,3%), υποκαλιαμία (23,8%), δυσκοιλιότητα (20,6%), αναιμία (20,1%), βήχας (18,5%), διάρροια (18,0%) τρόμος (17,5%), ουδετεροπενία (17,5%), κοιλιακό άλγος (16,9%), αϋπνία (15,3%), κόπωση (15,3%) και ρίγη (15,3%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται πιο κάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίστηκαν από τον ακαθάριστο δείκτη επίπτωσης που αναφέρθηκε για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια στην εγκριτική κλινική μελέτη (N = 189). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Βακτηριακές λοιμώξεις <sup>α, β</sup> Μυκητιασικές λοιμώξεις <sup>α, β</sup> Ιογενείς λοιμώξεις <sup>α, β</sup> Λοίμωξη από άλλο παθογόνο <sup>β</sup>	Σήψη Πνευμονία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναιμία Ουδετεροπενία Θρομβοκυτταροπενία Λευκοκυτταροπενία	Λευκοκυττάρωση Λεμφοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών <sup>α</sup>	Καταιγίδα κυτταροκινών Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία, Υπομαγνησιαίμια Υπεργλυκαιμία Μειωμένη όρεξη	Υποφωσφαταιμία Υπολευκωματιναιμία, Σύνδρομο λύσης όγκου	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Κατάσταση σύγχυσης <sup>α</sup> Αποπροσανατολισμός	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος <sup>α</sup> Ζάλη	Εγκεφαλοπάθεια <sup>α</sup> Αφασία Παραίσθησία Σπασμοί Διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας Διαταραχή της μνήμης	Διαταραχή κρανιακού νεύρου <sup>β</sup>
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση		Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Διάρροια Κοιλιακό άλγος Έμετος		Παγκρεατίτιδα <sup>α</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα		

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Πόνος στα άκρα Αρθραλγία Οστικό άλγος		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Περιφερικό οίδημα Ρίγη Κόπωση Θωρακικό άλγος	Οίδημα	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση <sup>α</sup> Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <sup>α</sup>	Μειωμένες ανοσοσφαιρίνες Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (γ-γλουταμυλ τρανσφεράση)	
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και μετεγχειρητικές επιπλοκές	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (και σχετιζόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων του συριγμού, της ερυθρότητας, του οιδήματος του προσώπου, της δύσπνοιας, της υπότασης και της υπέρτασης)		

<sup>α</sup> Επιπρόσθετες πληροφορίες παρέχονται στην παράγραφο "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών".

<sup>β</sup> Όροι ομάδας ανώτερου επιπέδου κατά MedDRA (MedDRA έκδοση 16.1).

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Νευρολογικά συμβάματα*

Στην βασική κλινική μελέτη (N=189), το 51,9% των ασθενών εμφάνισαν μία ή περισσότερες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων των ψυχιατρικών διαταραχών), οι οποίες είχαν προσβάλλει κατά κύριο λόγο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σοβαρές και βαθμού ≥ 3 νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε 16,4% και 12,7% των ασθενών αντίστοιχα, από τις οποίες οι συχνότερες ήταν εγκεφαλοπάθεια, τρόμος και κατάσταση σύγχυσης. Έχει αναφερθεί θανατηφόρος εγκεφαλοπάθεια, ωστόσο η πλειονότητα των νευρολογικών συμβαμάτων (74,5%) ήταν κλινικά αναστρέψιμες και υποχώρησαν μετά τη διακοπή του BLINCYTO. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση ενός νευρολογικού συμβάματος ήταν 9 ημέρες. Για την κλινική αντιμετώπιση των νευρολογικών συμβαμάτων, βλ. παράγραφο 4.4.

#### *Λοιμώξεις*

Απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες (βαθμού ≥ 4) ιογενείς βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO. Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί επανενεργοποιήσεις ιογενούς λοίμωξης (π.χ. Polyoma (BK)) Οι ασθενείς με κατάσταση απόδοσης με σημείο αναφοράς 2 σύμφωνα με την ECOG εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάσταση απόδοσης < 2 σύμφωνα με την ECOG. Για την κλινική αντιμετώπιση των λοιμώξεων, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)*

Στην βασική κλινική μελέτη (N=189), σοβαρές αντιδράσεις CRS αναφέρθηκαν σε 0,5% των ασθενών με διάμεσο χρονικό διάστημα 2 ημερών έως την εμφάνισή τους. Για την κλινική αντιμετώπιση του CRS, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Αυξημένα ηπατικά ένζυμα*

Στην βασική κλινική μελέτη (N=189), το 27,5% των ασθενών ανέφεραν αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Σοβαρές και βαθμού  $\geq 3$  ανεπιθύμητες ενέργειες αντίστοιχα, (όπως αυξημένη ALT, αυξημένη AST και αυξημένη χολερυθρίνη αίματος) παρατηρήθηκαν σε 2,1% και 15,3% των ασθενών αντίστοιχα. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος ήταν 3 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO. Η διάρκεια των ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά μικρή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούσαν γρήγορα, συχνά με συνέχιση της θεραπείας με BLINCYTO χωρίς οποιαδήποτε διακοπή. Για την κλινική αντιμετώπιση των αυξημένων ηπατικών ενζύμων, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Παγκρεατίτιδα*

Αναφέρθηκε απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα παγκρεατίτιδα, σε ασθενείς που έλαβαν BLINCYTO σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωσή της ήταν 7,5 ημέρες. Για την κλινική διαχείριση της παγκρεατίτιδας, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Λευκοεγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας*

Έχει αναφερθεί λευκοεγκεφαλοπάθεια. Οι ασθενείς με ευρήματα σε MRI/CT εγκεφάλου που συνάδουν με λευκοεγκεφαλοπάθεια εμφάνισαν συνυπάρχουσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων κατάστασης σύγχυσης, τρόμου, διαταραχής της γνωστικής λειτουργίας, εγκεφαλοπάθειας και σπασμών. Αν και υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PML στην εγκριτική μελέτη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πείρα στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη. Το BLINCYTO έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική πρόδρομη Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε μία μελέτη κλιμάκωσης/αξιολόγησης δόσης φάσης I/II. Σε δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη για ενήλικους ασθενείς, ένα περιστατικό θανατηφόρου καρδιακής ανεπάρκειας προέκυψε στο πλαίσιο απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και συνδρόμου λύσης όγκου (TLS), βλ. παράγραφο 4.4.

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η πείρα με τη χρήση του BLINCYTO σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών είναι περιορισμένη. Σε γενικές γραμμές, η ασφάλεια ήταν παρόμοια μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) και ασθενών ηλικίας  $< 65$  ετών που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευπαθείς σε σοβαρά νευρολογικά συμβάματα, όπως διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας, εγκεφαλοπάθεια και σύγχυση.

Η ασφάλεια του BLINCYTO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

### Ανοσογονικότητα

Στην εγκριτική κλινική μελέτη (N=189), λιγότεροι από το 1,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με μπλινατουμομάμπη ήταν θετικοί για δεσμευτικά και εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της μπλινατουμομάμπης. Όλοι οι ασθενείς που ήταν θετικοί για δεσμευτικά αντισώματα, ήταν επίσης θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της μπλινατουμομάμπης. Ο σχηματισμός αντισωμάτων κατά της μπλινατουμομάμπης μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της μπλινατουμομάμπης.

Εάν υπάρχει υποψία σχηματισμού αντισωμάτων κατά της μπλινατουμομάμπης με κλινικά σημαντική επίδραση, επικοινωνήστε με τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας για να συζητήσετε σχετικά με τον έλεγχο των αντισωμάτων. Τα στοιχεία επικοινωνίας παρέχονται στην παράγραφο 6 του φύλλου οδηγιών χρήσης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά υπερδοσολογίας, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς που έλαβε 133 φορές τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση του BLINCYTO σε μικρό χρονικό διάστημα. Τα περιστατικά υπερδοσολογίας είχαν ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες που συνάδουν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και περιλάμβαναν πυρετό, τρόμο και κεφαλαλγία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται. Το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης του BLINCYTO στη σωστή θεραπευτική δόση θα πρέπει να εξετάζεται μετά την υποχώρηση όλων των τοξικοτήτων και όχι πριν παρέλθουν 12 ώρες από τη διακοπή της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες – άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες. Κωδικός ATC: L01XC19.

#### Μηχανισμός δράσης

Η μπλινατουμομάμπη είναι ένα παρασκευάσμα αμφιδιδικού (bispecific) αντισώματος στρατολόγησης T-κυττάρων, το οποίο συνδέεται ειδικά στο CD19 που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων B-κυτταρικής σειράς προέλευσης και το CD3 που εκφράζεται στην επιφάνεια των T-κυττάρων. Ενεργοποιεί τα ενδογενή T-κύτταρα συνδέοντας το CD3 στο σύμπλεγμα του υποδοχέα T-κυττάρων (TCR) με το CD19 που ανευρίσκεται στα καλοήγη και κακοήγη B-κύτταρα. Η αντικαρκινική δράση της ανοσοθεραπείας με μπλινατουμομάμπη δεν εξαρτάται από τα T-κύτταρα που φέρουν ένα ειδικό TCR ή τα πεπτιδικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα καρκινικά κύτταρα αλλά είναι φύσει πολυκλωνικό και ανεξάρτητο από μόρια του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) στα κύτταρα-στόχους. Η μπλινατουμομάμπη μεσολαβεί για τον σχηματισμό μίας κυτταρολυτικής σύναψης μεταξύ του T-κυττάρου και του καρκινικού κυττάρου, απελευθερώνοντας πρωτεολυτικά ένζυμα για την καταστροφή τόσο πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων-στόχων όσο και κυττάρων-στόχων σε κατάσταση αδράνειας. Η μπλινατουμομάμπη σχετίζεται με παροδική αύξηση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, παραγωγή κυτταρολυτικών πρωτεϊνών, απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, έχοντας ως αποτέλεσμα την εξάλειψη των CD19+ κυττάρων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σταθερές ανοσολογικές-φαρμακοδυναμικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν στους υπό μελέτη ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 4 εβδομάδων, η

φαρμακοδυναμική ανταπόκριση χαρακτηρίστηκε από ενεργοποίηση και αρχική ανακατανομή των T-κυττάρων, ταχεία ένδεια περιφερικών B-κυττάρων και παροδική αύξηση των κυτταροκινών.

Η ανακατανομή των περιφερικών T-κυττάρων (δηλ., προσκόλληση των T-κυττάρων στο ενδοθήλιο αιμοφόρων αγγείων ή/και διαμετανάστευσή τους στον ιστό) παρατηρήθηκε μετά την έναρξη της έγχυσης της μπλινατουμομάμπης ή την κλιμάκωση της δόσης. Τα επίπεδα των T-κυττάρων μειώθηκαν αρχικά εντός 1 έως 2 ημερών και στη συνέχεια επανήλθαν στα επίπεδα αναφοράς εντός 7 έως 14 ημερών στην πλειονότητα των ασθενών. Αύξηση των επιπέδων T-κυττάρων πάνω από τις τιμές αναφοράς (επέκταση T-κυττάρων) παρατηρήθηκε σε λίγους ασθενείς.

Τα επίπεδα περιφερικών B-κυττάρων μειώθηκαν ταχέως σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε δόσεις  $\geq 5$  mcg/m<sup>2</sup>/ημέρα ή  $\geq 9$  mcg/ημέρα στην πλειονότητα των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε αποκατάσταση των επιπέδων περιφερικών B-κυττάρων κατά τη διάρκεια της περιόδου 2 εβδομάδων χωρίς θεραπεία μεταξύ των κύκλων θεραπείας. Ατελής ένδεια B-κυττάρων παρατηρήθηκε σε δόσεις 0,5 mcg/m<sup>2</sup>/ημέρα και 1,5 mcg/m<sup>2</sup>/ημέρα και σε κάποιους μη ανταποκριθέντες σε υψηλότερες δόσεις.

Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  και IFN- $\gamma$ , και τα επίπεδα των IL-6, IL-10 και IFN- $\gamma$  ήταν τα πιο αυξημένα. Παροδικές αυξήσεις των επιπέδων των κυτταροκινών παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες δύο ημέρες μετά την έναρξη της έγχυσης της μπλινατουμομάμπης. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών επανήλθαν στα επίπεδα αναφοράς εντός 24 έως 48 ωρών κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Σε επακόλουθους κύκλους θεραπείας, αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών παρατηρήθηκε σε λιγότερους ασθενείς με χαμηλότερη ένταση σε σύγκριση με τις αρχικές 48 ώρες του πρώτου κύκλου θεραπείας.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συνολικά 225 ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) εκτέθηκαν στο BLINCYTO κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών.

Το BLINCYTO αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους φάσης II με 189 ασθενείς. Οι κατάλληλοι ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 18$  ετών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική  $\beta$ -πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) (υποτροπιάζουσα με πρώτη διάρκεια ύφεσης  $\leq 12$  μήνες με την πρώτη θεραπεία διάσωσης, ή υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική μετά την πρώτη θεραπεία διάσωσης, ή υποτροπιάζουσα εντός 12 μηνών από αλλογενή HSCT και με  $\geq 10\%$  βλάβες στον μυελό των οστών).

Οι ασθενείς λάμβαναν ήδη υποχρεωτική θεραπεία προφύλαξης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που αποτελείται από ενδορραχιαίο σχήμα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσηλευτικού ιδρύματος ή τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες εντός 1 εβδομάδας πριν από την έναρξη θεραπείας με BLINCYTO. Το BLINCYTO χορηγείτο ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο, η αρχική δόση ήταν 9 mcg/ημέρα για την εβδομάδα 1, στη συνέχεια 28 mcg/ημέρα για τις υπόλοιπες 3 εβδομάδες. Η στοχευόμενη δόση των 28 mcg/ημέρα χορηγείτο στον κύκλο 2 και στους επακόλουθους κύκλους, ξεκινώντας κατά την ημέρα 1 κάθε κύκλου. Ρύθμιση της δόσης μπορούσε να γίνει σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο πληθυσμός που έλαβε θεραπεία περιλάμβανε 189 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 1 έγχυση του BLINCYTO. Ο μέσος αριθμός κύκλων ανά ασθενή ήταν 1,6. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο BLINCYTO αλλά αργότερα υποτροπίασαν είχαν την επιλογή να λάβουν εκ νέου θεραπεία με BLINCYTO. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (εύρος: 18 έως 79 έτη, συμπεριλαμβανομένων 25 ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών), 64 από τους 189 (33,9%) είχαν υποβληθεί σε HSCT πριν λάβουν BLINCYTO και 32 από τους 189 (16,9%) είχαν λάβει περισσότερες από 2 προηγούμενες θεραπείες διάσωσης.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η πλήρης ύφεση/ πλήρης ύφεση με μερική αιματολογική αποκατάσταση στο ποσοστό (CR/CRh\*) εντός 2 κύκλων θεραπείας με BLINCYTO. Ογδόντα ένας από τους 189 (42,9%) ασθενείς πέτυχαν CR/CRh\* εντός των πρώτων 2 κύκλων θεραπείας, ενώ η πλειονότητα των ανταποκρίσεων (64 από τις 81) εμφανίστηκαν εντός 1 κύκλου θεραπείας. Στον πληθυσμό των

ηλικιωμένων ασθενών (ηλικία  $\geq 65$  ετών), 11 από τους 25 ασθενείς (44,0%) πέτυχαν CR/CRh\* εντός των πρώτων 2 κύκλων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 για την ασφάλεια σε ηλικιωμένους ασθενείς). Τέσσερις ασθενείς πέτυχαν CR κατά τη διάρκεια των κύκλων σταθεροποίησης, με αποτέλεσμα συγκεντρωτικό ποσοστό CR 35,4% (67/189, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 28,6% - 42,7%). Τριάντα δύο από τους 189 (17%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή HSCT υπό CR/CRh\* που προκλήθηκε με BLINCYTO (βλ. πίνακα 1).

**Πίνακας 1. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική πρόδρομη Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)**

	<b>n (%)</b> <b>n = 189</b>	<b>Διάστημα εμπιστοσύνης</b> <b>95%</b>
Πλήρης ύφεση (CR) <sup>1</sup> / Πλήρης ύφεση με μερική αιματολογική αποκατάσταση (CRh*) <sup>2</sup>	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Υποπλαστικός ή απλαστικός μυελός των οστών χωρίς βλάστες <sup>3</sup>	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Μερική ύφεση <sup>4</sup>	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Επιβίωση χωρίς υποτροπή <sup>5</sup> (RFS) για CR/CRh*	5,9 μήνες	[4,8 έως 8,3 μήνες]
Συνολική επιβίωση	6,1 μήνες	[4,2 έως 7,5 μήνες]
<sup>1.</sup> Η CR οριζόταν ως $\leq 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών, απουσία ενδείξεων νόσου και πλήρης αποκατάσταση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 100.000/\mu\text{κρολίτρο}$ και απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων [ANC] $> 1.000/\mu\text{κρολίτρο}$ ). <sup>2.</sup> Η CRh* οριζόταν ως $\leq 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών, απουσία ενδείξεων της νόσου και μερική αποκατάσταση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 50.000/\mu\text{κρολίτρο}$ και ANC $> 500/\mu\text{κρολίτρο}$ ). <sup>3.</sup> Ο υποπλαστικός ή απλαστικός μυελός των οστών χωρίς βλάστες οριζόταν ως $\leq 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών, απουσία ενδείξεων της νόσου, ανεπαρκής αποκατάσταση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος: αιμοπετάλια $\leq 50.000/\mu\text{κρολίτρο}$ ή/και ANC $\leq 500/\mu\text{κρολίτρο}$ . <sup>4.</sup> Η μερική ύφεση οριζόταν ως 6% έως 25% βλάστες στον μυελό των οστών με τουλάχιστον 50% μείωση από τα επίπεδα αναφοράς. <sup>5.</sup> Η υποτροπή οριζόταν ως αιματολογική υποτροπή (βλάστες στον μυελό των οστών περισσότερο από 5% έπειτα από CR) ή εξωμυελική υποτροπή.		

Σε μία προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση, 60 από τους 73 αξιολογήσιμους ως προς την MRD ασθενείς με CR/CRh\* (82,2%) είχαν επίσης ανταπόκριση MRD (ορίζεται ως MRD μέσω PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ).

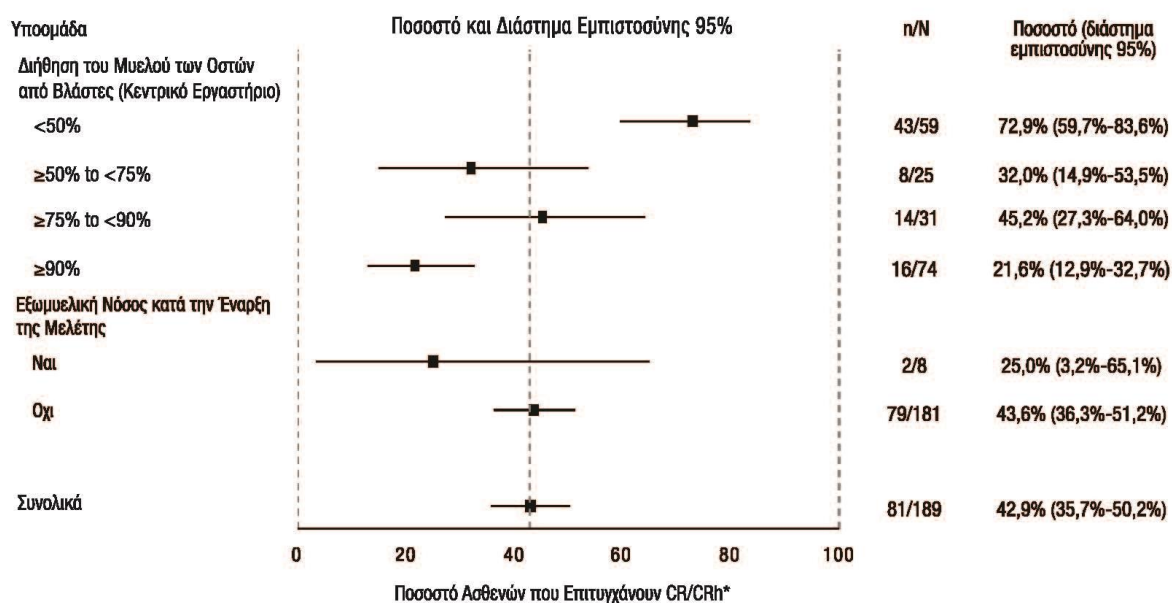
Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη αλλογενή HSCT είχαν παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης με εκείνους που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη HSCT, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης με τους νεότερους ασθενείς και δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά ύφεσης με βάση τον αριθμό των γραμμών προηγούμενης θεραπείας διάσωσης.

Στους ασθενείς με εξωμυελική νόσο χωρίς προσβολή ΚΝΣ/ χωρίς προσβολή όρχεων (ορίζεται ως τουλάχιστον 1 βλάβη  $\geq 1,5$  cm) κατά την αρχική εκτίμηση (N=8/189), τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης (25% [διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI 3,2-65,1] ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ενδείξεις εξωμυελικής νόσου (N=181, 43,6% [διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI 36,3 - 51,2]) (βλ. εικόνα 1).

Οι ασθενείς με το μέγιστο φορτίο όγκου, όπως μετρήθηκε από το ποσοστό βλαστοκυττάρων αναφοράς στον μυελό των οστών ( $\geq 90\%$ ), εμφάνισαν κλινικά σημαντική ανταπόκριση με ποσοστό CR/CRh\* 21,6% (διάστημα εμπιστοσύνης 12,9 – 32,7) (βλ. εικόνα 1). Οι ασθενείς με χαμηλό φορτίο όγκου ( $< 50\%$ ) εμφάνισαν την καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με BLINCYTO με ποσοστό CR/CRh\* 72,9% (διάστημα εμπιστοσύνης 59,7 – 83,6).



**Εικόνα 1. Δενδρόγραμμα του ποσοστού CR/CRh\* κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο κύκλων για τη μελέτη MT103-211 (σύνολο κύριας ανάλυσης)**



n = αριθμός ασθενών που πέτυχαν CR ή CRh\* στους πρώτους δύο κύκλους θεραπείας στην προκαθορισμένη υποομάδα.

N = συνολικός αριθμός ασθενών στην προκαθορισμένη υποομάδα.

Σε μία ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη κλιμακούμενης δόσης φάσης II με 36 ασθενείς (ηλικίας  $\geq 18$  ετών με πρόδρομη Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που έχει υποτροπιάσει μετά από χορήγηση τουλάχιστον θεραπείας εφόδου και σταθεροποίησης ή με ανθεκτική νόσο με  $> 5\%$  βλάστες στον μυελό των οστών, κατάσταση απόδοσης  $\leq 2$  σύμφωνα με την ECOG, προσδόκιμο επιβίωσης  $\geq 12$  εβδομάδες, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) εντός 6 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO, αλλογενή HSCT εντός 3 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO ή προηγούμενη θεραπεία με BLINCYTO), αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO. Δεκαπέντε από τους 36 (41,7%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αλλογενή HSCT πριν λάβουν BLINCYTO. Το ποσοστό CR/CRh\* ήταν 69,4% (25 από τους 36 ασθενείς: 15 [41,7%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 25,5% - 59,2%] CR, 10 [27,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 14,2% - 45,2%] CRh\*). Στον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών (ηλικία  $\geq 65$  ετών), 4 από τους 5 ασθενείς (80,0%) πέτυχαν CR/CRh\* εντός 2 κύκλων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 για την ασφάλεια σε ηλικιωμένους ασθενείς). Είκοσι δύο από τους 25 (88%) ασθενείς με πλήρη αιματολογική ύφεση εμφάνισαν επίσης ανταποκρίσεις ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) (ορίζεται ως MRD μέσω PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ). Η διάμεση διάρκεια ύφεσης ήταν 8,9 μήνες και η διάμεση επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) ήταν 7,6 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 9,8 μήνες.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τους ασθενείς με καθυστερημένη πρώτη υποτροπή της αρνητικής στο χρωμόσωμα Philadelphia πρόδρομης Β ΟΛΛ ορισμένη ως υποτροπή που συμβαίνει για περισσότερους από 12 μήνες μετά την πρώτη ύφεση ή περισσότερους από 12 μήνες μετά την HSCT στην πρώτη ύφεση. Σε κλινικές μελέτες, το 88,9% (8/9) ασθενείς με καθυστερημένη πρώτη υποτροπή όπως καθορίζεται στις μεμονωμένες μελέτες πέτυχαν CR/CRh\* εντός των πρώτων 2 κύκλων θεραπείας με 62,5(6/9) να επιτυγχάνουν MRD ανταπόκριση και 37,5% (3/9) να υποβάλλονται σε αλλογενή HSCT μετά τη θεραπεία με BLINCYTO. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 17,7 μήνες (CI 3,1 – δεν ήταν υπολογίσιμο).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πείρα στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη, βλ. παράγραφο 4.8.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BLINCYTO σε παιδιά ηλικίας από 1 μήνα έως 18 ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της μπλινατουμομάμπης φαίνεται να είναι γραμμική σε ένα δοσολογικό εύρος από 5 έως 90 mcg/m<sup>2</sup>/ημέρα (περίπου ισοδύναμο με 9-162 mcg/ημέρα) σε ενηλίκους ασθενείς. Μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στον ορό (C<sub>ss</sub>) επιτεύχθηκε εντός μίας ημέρας και παρέμεινε σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Η αύξηση της μέσης τιμής της C<sub>ss</sub> ήταν περίπου αναλογική με τη δόση στο εύρος που ελέγχθηκε. Στις κλινικές δόσεις των 9 mcg/ημέρα και των 28 mcg/ημέρα για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής ΟΛΛ, η μέση (SD) C<sub>ss</sub> ήταν 211 (258) pg/ml και 621 (502) pg/ml, αντίστοιχα.

### Κατανομή

Ο εκτιμώμενος μέσος (SD) όγκος κατανομής με βάση την τελική φάση (V<sub>z</sub>) ήταν 4,52 (2,89) L με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση της μπλινατουμομάμπης.

### Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της μπλινατουμομάμπης δεν έχει χαρακτηριστεί. Όπως και άλλοι πρωτεϊνικοί θεραπευτικοί παράγοντες, η μπλινατουμομάμπη αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών.

### Αποβολή

Η εκτιμώμενη μέση (SD) συστηματική κάθαρση με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε ασθενείς που λάμβαναν μπλινατουμομάμπη σε κλινικές μελέτες ήταν 2,92 (2,83) l/ώρα. Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 2,11 (1,42) ώρες. Αμελητέες ποσότητες μπλινατουμομάμπης αποβάλλονταν στα ούρα στις ελεγχθείσες κλινικές δόσεις.

### Σωματικό βάρος, εμβαδό επιφάνειας σώματος, φύλο και ηλικία

Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση των επιδράσεων των δημογραφικών χαρακτηριστικών στη φαρμακοκινητική της μπλινατουμομάμπης. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ηλικία (18 έως 80 ετών), το φύλο, το σωματικό βάρος (44 έως 134 kg) και το εμβαδό επιφάνειας σώματος (1,39 έως 2,57) δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της μπλινατουμομάμπης. Η πείρα με τη μπλινατουμομάμπη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 45 kg είναι πολύ περιορισμένη.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής της μπλινατουμομάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής κατέδειξαν μία διαφορά περίπου διπλάσια στη μέση τιμή κάθαρσης της μπλινατουμομάμπης μεταξύ των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα διακύμανσης μεταξύ των ασθενών (CV% έως και 95,6%) και οι τιμές κάθαρσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βρίσκονταν ουσιαστικά εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντικός αντίκτυπος της νεφρικής λειτουργίας στις κλινικές εκβάσεις.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής της μπλινатуμομάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα αναφοράς της ALT και της AST χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση της μπλινатуμομάμπης. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδήλωσε ότι δεν υπήρχε σχέση μεταξύ των επιπέδων ALT ή AST και της κάθαρσης της μπλινатуμομάμπης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πείρα στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν με τη μπλινатуμομάμπη και το υποκατάστατο τρωκτικών αποκάλυψαν τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων της απελευθέρωσης κυτταροκινών, της μείωσης του αριθμού των λευκοκυττάρων, της ένδειας των Β-κυττάρων, της μείωσης των Τ-κυττάρων, της μειωμένης κυτταρικής στους λεμφικούς ιστούς). Αυτές οι αλλαγές αναστράφηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν έχουν διεξαχθεί με τη μπλινатуμομάμπη. Σε μία μελέτη τοξικότητας κατά την ανάπτυξη του εμβρύου που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, το υποκατάστατο τρωκτικών διαπέρασε τον πλακούντα σε περιορισμένο βαθμό (αναλογία συγκέντρωσης στον ορό εμβρύου/μητέρας < 1%) και δεν προκάλεσε τοξικότητα στο έμβryo ή τερατογένεση. Παρατηρήθηκαν οι αναμενόμενες ένδειες Β-κυττάρων και Τ-κυττάρων στα κυοφορούντα ποντίκια αλλά δεν αξιολογήθηκαν οι αιματολογικές επιδράσεις στα έμβρυα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία επιδράσεων στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών ή θηλυκών σε μελέτες τοξικότητας με το υποκατάστατο τρωκτικών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330)  
Διυδρική τρεαλόζη  
Υδροχλωρική λυσίνη  
Πολυσορβικό 80  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

#### Διάλυμα (σταθεροποιητικό)

Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330)  
Υδροχλωρική λυσίνη  
Πολυσορβικό 80  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Ενέσιμο ύδωρ

## 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί

5 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C ή για 4 ώρες σε θερμοκρασία ≤ 27°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής μόλυνσης, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται αμέσως. Εάν δεν αραιωθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Αραιωμένο διάλυμα (έτοιμος σάκος έγχυσης)

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 10 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C ή για 96 ώρες σε θερμοκρασία ≤ 27°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, οι έτοιμοι σάκοι έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θα πρέπει να φυλάσσεται και να μεταφέρεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Θα πρέπει να διατηρείται στα φιαλίδια στην αρχική συσκευασία του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία του BLINCYTO περιέχει 1 φιαλίδιο κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και 1 φιαλίδιο διαλύματος (σταθεροποιητικό):

- 38,5 μικρογραμμάρια μπλινατουμομάμπη κόνις σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστομερές ελαστικό), σφράγιση (αλουμίνιο) και αποσπώμενο καπάκι και
- 10 ml διάλυμα σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστομερές ελαστικό), σφράγιση (αλουμίνιο) και αποσπώμενο καπάκι

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Άσηπτη προετοιμασία

Θα πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η προετοιμασία του BLINCYTO θα πρέπει:

- να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα ως προς την άσηπτη προετοιμασία παρεντερικών προϊόντων.
- να προετοιμάζεται σε θάλαμο νηματικής ροής ή θάλαμο βιολογικής ασφάλειας με τη χρήση των συνήθων προφυλάξεων για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλέβιων παραγόντων.

Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθούνται αυστηρά οι οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση που παρέχονται σε αυτή την παράγραφο, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένων της υποδοσολογίας και της υπερδοσολογίας).

### Ειδικές οδηγίες για την υποστήριξη της επακριβούς προετοιμασίας

- Το διάλυμα (σταθεροποιητικό) παρέχεται εντός της συσκευασίας του BLINCYTO και χρησιμοποιείται για την επίστρωση του προγεμισμένου σάκου έγχυσης πριν από την προσθήκη του ανασυσταθέντος BLINCYTO. **Μη χρησιμοποιείτε αυτό το διάλυμα (σταθεροποιητικό) για την ανασύσταση της κόνεως για πυκνό διάλυμα BLINCYTO.**
- Ο συνολικός όγκος του ανασυσταθέντος και αραιωμένου BLINCYTO θα είναι μεγαλύτερος από τον όγκο που θα χορηγείται στον ασθενή (240 ml). Αυτό συμβαίνει για να λαμβάνεται υπ' όψιν τυχόν απώλεια διαλύματος στην ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης και για να διασφαλίζεται ότι ο ασθενής θα λάβει την πλήρη δόση του BLINCYTO.
- Κατά την προετοιμασία ενός σάκου έγχυσης, αφαιρέστε όλο τον αέρα από τον σάκο έγχυσης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη χρήση μίας περιπατητικής αντλίας έγχυσης.
- Χρησιμοποιείτε τους συγκεκριμένους όγκους που περιγράφονται στις οδηγίες ανασύστασης και αραιώσης πιο κάτω για να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα υπολογισμού.

### Άλλες οδηγίες

- Το BLINCYTO είναι συμβατό με σάκους έγχυσης / κασέτες αντλίας από πολυολεφίνη, PVC χωρίς φθαλικό δι-αιθυλεξυλ εστέρα (χωρίς DEHP) ή συμπολυμερές αιθυλενίου και οξικού βινυλίου (EVA).
- Προδιαγραφές αντλίας: Η αντλία έγχυσης για τη χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση BLINCYTO θα πρέπει να είναι προγραμματιζόμενη, να κλειδώνει και να έχει λειτουργία ειδοποίησης. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντλίες από ελαστομερή.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Συγκεκριμένες οδηγίες ανασύστασης και αραιώσης παρέχονται για κάθε δόση και χρόνο έγχυσης. Επιβεβαιώστε τη συνταγογραφηθείσα δόση και τον χρόνο έγχυσης του BLINCYTO και εντοπίστε την κατάλληλη παράγραφο προετοιμασίας της δόσης που αναφέρεται πιο κάτω. Ακολουθήστε τα βήματα για την ανασύσταση του BLINCYTO και την προετοιμασία του σάκου έγχυσης.

- α) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα
- β) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα
- γ) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα
- δ) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα
- ε) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα
- ζ) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα
- η) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα
- θ) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα

Πριν από την προετοιμασία, βεβαιωθείτε ότι έχετε έτοιμα τα ακόλουθα υλικά:

Δόση	Διάρκεια έγχυσης (ώρες)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Αριθμός συσκευασιών BLINCYTO
9 mcg/ημέρα	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 mcg/ημέρα	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Είναι-επίσης απαραίτητα και αυτά τα υλικά, αλλά δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία

- Στείρες σύριγγες μίας χρήσης
- Βελόνα(-ες) 21-23 gauge (συνιστώμενη)
- Ενέσιμο ύδωρ
- Σάκος έγχυσης με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
  - Για την ελαχιστοποίηση του αριθμού των άσηπτων μεταφορών, χρησιμοποιήστε ένα προγεμισμένο σάκο έγχυσης των 250 ml. **Οι υπολογισμοί των δόσεων του BLINCYTO βασίζονται σε συνήθη υπερπλήρωση όγκου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μεταξύ 265 και 275 ml.**
  - Χρησιμοποιείτε μόνο σάκους έγχυσης / κασέτες αντλίας από πολυολεφίνη, PVC χωρίς φθαλικό δι-αιθυλεξυλ-εστέρα (χωρίς DEHP) ή συμπολυμερές αιθυλενίου και οξικού βινυλίου.
- Ενδοφλέβιος καθετήρας από πολυολεφίνη, PVC χωρίς DEHP ή EVA, με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρογενές φίλτρο χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών με μέγεθος πόρων 0,2 μm.
  - Βεβαιωθείτε ότι ο καθετήρας είναι συμβατός με την αντλία έγχυσης.

a) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα

1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό) BLINCYTO.
3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
  - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
  - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στη κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 0,83 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.

6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- β) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στη κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 1,7 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- γ) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση όπου συνήθως, περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στη κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.

4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μην χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 2,5 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- δ) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Χρησιμοποιήστε δύο φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μην χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 3,3 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,0 ml από το ένα φιαλίδιο και τα υπόλοιπα 1,3 ml από το δεύτερο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- ε) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).



3. Με τη χρήση μίας σύριγγας , πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
  - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
  - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 2,6 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέντος διαλύματος BLINCYTO.
6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.

ζ) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα*

1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τα φιαλίδια με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
3. Χρησιμοποιήστε δύο φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
  - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
  - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,2 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,7 ml από το ένα φιαλίδιο και τα υπόλοιπα 2,5 ml από το δεύτερο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.

- η) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τα φιαλίδια με τυχόν υπόλοιπο σταθεροποιητικό διάλυμα.
  3. Χρησιμοποιήστε τρία φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 8 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,8 ml από καθένα από τα δύο πρώτα φιαλίδια και τα υπόλοιπα 2,4 ml από το τρίτο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- θ) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τα φιαλίδια με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Χρησιμοποιήστε τέσσερα φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το

- προκύπτουν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 10,7 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,8 ml από καθένα από τα τρία πρώτα φιαλίδια και τα υπόλοιπα 2,3 ml από το τέταρτο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 4.2.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1047/001

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Νοεμβρίου 2015  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Σεπτεμβρίου 2016

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Σεπτέμβριος 2017

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ  
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ  
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ  
ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη κυκλοφορία του BLINCYTO σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και την μορφοποίηση του προγράμματος εκπαίδευσης, συμπεριλαμβανομένων των επικοινωνιών στα μέσα, των διαδικασιών διανομής και όποιων άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Ρυθμιστική Αρχή.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το BLINCYTO θα κυκλοφορήσει, όλοι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και οι ασθενείς/φροντιστές τους οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν, διαθέσουν και χρησιμοποιήσουν το BLINCYTO θα τους παρασχεθούν τα ακόλουθα εκπαιδευτικά πακέτα:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Εκπαιδευτικό υλικό φαρμακοποιού
- Εκπαιδευτικό υλικό νοσηλεύτη
- Εκπαιδευτικό υλικό ασθενή/φροντιστή ασθενούς
- Κάρτα υπενθύμισης ασθενή

Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Την **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)**
2. Τον **οδηγό για τους ιατρούς** που θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - Σχόλια σχετικά με την σημαντικότητα της αναφοράς των ΑΕ
  - Πληροφορίες για την θεραπεία με BLINCYTO, την χορήγηση και δοσολογία, την διάρκεια της νοσηλείας, την διακοπή και/ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας

#### Λανθασμένη Φαρμακευτική Αγωγή (ΛΦΑ)

- Δεδομένα από κλινικές μελέτες, αίτια ΛΦΑ, συχνότητα, δριμύτητα και έκβαση.
- Υπενθύμιση για την συμβουλή στους ασθενείς για το πώς θα μειώσουν τον κίνδυνο ΛΦΑ ενώ χρησιμοποιούν την αντλία έγχυσης.

#### Νευρολογικά συμβλήματα

- Δεδομένα από κλινικές μελέτες, συχνότητα, και δριμύτητα (παρατηρήθηκαν νευρολογικές τοξικότητες βαθμού 3 και 4)
- Συστάσεις να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα νευροτοξικότητας
- Διαχείριση της νευροτοξικότητας (συμπεριλαμβανομένων της προσαρμογής της δόσης και της διακοπής δόσης)
- Συστάσεις για τους ασθενείς να μην οδηγούν ενώ λαμβάνουν BLINCYTO και να επικοινωνήσουν άμεσα με τον θεράπων ιατρό τους σε περίπτωση που εμφανίσουν νευρολογικά συμπτώματα

Το εκπαιδευτικό υλικό φαρμακοποιού θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Την **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)**
2. Τον **οδηγό για τους φαρμακοποιούς** θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - Σχόλια σχετικά με την σημαντικότητα της αναφοράς των ΑΕ
  - Λεπτομερή περιγραφή των διαδικασιών ανασύστασης και προετοιμασίας του διαλύματος έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση του BLINCYTO κάτω από άσηπτες συνθήκες, χρησιμοποιώντας άσηπτες τεχνικές.

Το εκπαιδευτικό υλικό νοσηλεύτη θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Την **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)**
2. Τον εκπαιδευτικό **οδηγό για τους νοσηλεύτες** που θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - Σχόλια σχετικά με την σημαντικότητα της αναφοράς των ΑΕ
  - Περιγραφή των διαδικασιών χορήγησης του BLINCYTO
  - Περιγραφή της παρακολούθησης του ασθενή και της διαχείρισης των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικών συμβαμάτων

- Συστάσεις για τους ασθενείς να μην οδηγούν ενώ λαμβάνουν BLINCYTO και να επικοινωνήσουν άμεσα με τον θεράπων ιατρό τους σε περίπτωση που εμφανίσουν νευρολογικά συμπτώματα

Το εκπαιδευτικό υλικό ασθενή (συμπεριλαμβανομένων και των φροντιστών) θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Τον οδηγό πληροφοριών για τον ασθενή, που θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - Σχόλια σχετικά με την σημαντικότητα της αναφοράς των ΑΕ
  - Περιγραφή των διαδικασιών χορήγησης του BLINCYTO και πώς να μειώσουν τον κίνδυνο ΛΦΑ ενώ χρησιμοποιούν την αντλία έγχυσης.
  - Περιγραφή των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικών συμβαμάτων και της σημαντικότητας της άμεσης επικοινωνίας με τον θεράπων ιατρό ή νοσηλεύτη εφ' όσον εμφανίσουν συμπτώματα
  - Συστάσεις για τους ασθενείς να μην οδηγούν ενώ λαμβάνουν BLINCYTO
- 2 Το φύλλο οδηγιών χρήσης

Η κάρτα υπενθύμισης του ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα προς τους ΕΥ που χορηγούν θεραπεία στον ασθενή καθ' οποιαδήποτε χρονική στιγμή, συμπεριλαμβανομένων και των επειγόντων συνθηκών για το ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το BLINCYTO
  - Τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογραφούντα για το BLINCYTO
  - Την ημερομηνία έναρξης θεραπείας του BLINCYTO
  - Σχόλια σχετικά με την σημαντικότητα της αναφοράς των ΑΕ
- Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Μελέτη 20150136: μια μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας καθώς και της χρησιμοποίησης και των πρακτικών θεραπείας της μπλινατουμομάμπης*	Q42021

\*Το πρωτόκολλο της μελέτης θα πρέπει να αναπτυχθεί και να παρουσιαστεί για αξιολόγηση στην PRAC εντός 2 μηνών από την Απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

## E. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Μελέτη 00103311 (TOWER): «Μία μελέτη του αντισώματος BiTEμπλινατουμομάμπη έναντι συνήθους χημειοθεραπείας σε ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική πρόδρομη Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).»	Q12017

- **Συνθήκες και περιορισμοί σε σχέση με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος που θα πρέπει να εφαρμοστούν στο Κράτος Μέλος**

Δεν εφαρμόζεται.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BLINCYTO 38,5 μικρογραμμάρια, κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
μπλινατουμομάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο κόνις BLINCYTO περιέχει 38,5 μικρογραμμάρια μπλινατουμομάμπη.  
Μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ, κάθε φιαλίδιο περιέχει 12,5 μικρογραμμάρια/ml  
μπλινατουμομάμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κόνις: μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330), διυδρική τρεαλόζη, υδροχλωρική λυσίνη, πολυσορβικό 80 και υδροξείδιο του νατρίου.  
Διάλυμα (σταθεροποιητικό): μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330), υδροχλωρική λυσίνη, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ενέσιμο ύδωρ.  
Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο σκόνης  
1 φιαλίδιο διαλύματος (σταθεροποιητικού). Μόνο για προσθήκη στον σάκο χλωριούχου νατρίου.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και διάλυση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε το ανασυσταθέν διάλυμα.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Θα πρέπει να φυλάσσεται και να μεταφέρεται σε ψυγείο.

Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Θα πρέπει να διατηρείται στο κουτί του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1047/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΣΚΟΝΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

BLINCYTO 38,5 μικρογραμμάρια κόνις για πυκνό διάλυμα  
μπλινατουμομάμπη  
Ενδοφλέβια χρήση έπειτα από ανασύσταση και διάλυση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΔΙΑΛΥΜΑ (ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διάλυμα (σταθεροποιητικό).  
BLINCYTO

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μόνο για προσθήκη στο σάκο χλωριούχου νατρίου.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **BLINCYTO 38,5 μικρογραμμάρια, κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπλινατουμομάμπη**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το BLINCYTO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BLINCYTO
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το BLINCYTO και ποια είναι η χρήση του**

Η δραστική ουσία του BLINCYTO είναι η μπλινατουμομάμπη. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντινεοπλασματικοί παράγοντες, οι οποίοι στοχεύουν σε καρκινικά κύτταρα.

Το BLINCYTO χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι ένας καρκίνος του αίματος στον οποίο ένας συγκεκριμένος τύπος λευκοκυττάρων που ονομάζονται "B-λεμφοκύτταρα" αυξάνονται ανεξέλεγκτα. Αυτό το φάρμακο δρα δίνοντας τη δυνατότητα στο ανοσοποιητικό σύστημα να επιτίθεται και να καταστρέφει αυτά τα παθολογικά καρκινικά λευκοκύτταρα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO**

##### **Μη χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μπλινατουμομάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO** εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από αυτά. Το BLINCYTO μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- σε περίπτωση που είχατε ποτέ νευρολογικά προβλήματα, π.χ. τρέμουλο, παθολογικές αισθήσεις, επιληπτικές κρίσεις, απώλεια μνήμης, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, απώλεια ισορροπίας ή δυσκολία στην ομιλία. Εάν πάσχετε ακόμη από ενεργά νευρολογικά προβλήματα ή παθήσεις, ενημερώστε τον γιατρό σας. Εάν η λευχαιμία σας έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλό



σας ή/και τη σπονδυλική στήλη σας, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να αντιμετωπίσει πρώτα αυτό το πρόβλημα πριν μπορέσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με BLINCYTO. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το νευρικό σύστημά σας και θα σας υποβάλει σε εξετάσεις πριν αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε BLINCYTO. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παρέχει ειδική φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με BLINCYTO.

- σε περίπτωση που έχετε ενεργό λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίσατε ποτέ μία αντίδραση στην έγχυση μετά από προηγούμενη χρήση του BLINCYTO. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συριγμό, ερυθρότητα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση.
- σε περίπτωση που μπορεί να χρειαστείτε οποιοδήποτε εμβολιασμό στο κοντινό μέλλον, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούνται για να ταξιδέψετε σε άλλες χώρες. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται εντός δύο εβδομάδων πριν, κατά τη διάρκεια ή στους μήνες μετά τη λήψη της θεραπείας με BLINCYTO. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν θα πρέπει να κάνετε τον εμβολιασμό.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες αντιδράσεις ενώ παίρνετε BLINCYTO, καθώς αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να πρέπει να αντιμετωπιστούν και η δόση σας να πρέπει να ρυθμιστεί:

- σε περίπτωση που εμφανίσατε επιληπτικές κρίσεις, δυσκολία στην ομιλία ή δυσαρθρία, σύγχυση και αποπροσανατολισμό ή απώλεια ισορροπίας.
- σε περίπτωση που αναπτύξετε ρίγη ή τρέμουλο ή αίσθημα θερμού. Θα πρέπει να μετράτε τη θερμοκρασία σας, καθώς μπορεί να έχετε πυρετό – αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα λοίμωξης.
- σε περίπτωση που αναπτύξετε μία αντίδραση σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ζάλη, αίσθημα λιποθυμίας, ναυτία, πρήξιμο στο πρόσωπο, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή εξάνθημα.
- σε περίπτωση που εμφανίσατε σοβαρό και επίμονο πόνο στο στομάχι, με ή χωρίς ναυτία και εμετό, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας ασθένειας που είναι γνωστή ως παγκρεατίτιδα (φλεγμονή στο πάγκρεας).

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας** σε περίπτωση που μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας μιλήσει σχετικά με προφυλάξεις που θα πρέπει να παίρνετε κατά τους εμβολιασμούς για το βρέφος σας.

Πριν από κάθε κύκλο έγχυσης του BLINCYTO, θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση μίας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή επιπλοκής που είναι γνωστή ως σύνδρομο λύσης όγκου, η οποία προκαλείται από χημικές διαταραχές στο αίμα λόγω της αποδόμησης των καταστρεφόμενων καρκινικών κυττάρων. Μπορεί επίσης να σας χορηγούνται φάρμακα για τη μείωση του πυρετού.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες λίγες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να εμφανίσατε σοβαρά χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία), σοβαρά χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία), αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή αυξημένο ουρικό οξύ. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί τα αιμοδιαγράμματά σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το BLINCYTO δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και BLINCYTO**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είσθε έγκυος, αν θηλάζετε, αν νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυοι θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μεθόδους αντισύλληψης και για 48 ώρες μετά την τελευταία θεραπεία σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

### Κύηση

Οι επιδράσεις του BLINCYTO στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστές όμως βάση του μηχανισμού δράσης του, το BLINCYTO μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν ο γιατρός σας πιστεύει ότι είναι το καλύτερο φάρμακο για εσάς.

Σε περίπτωση που μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας θα σας μιλήσει σχετικά με προφυλάξεις που θα πρέπει να παίρνετε κατά τους εμβολιασμούς για το βρέφος σας.

### Θηλασμός

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη τελευταία θεραπεία σας. Δεν είναι γνωστό το κατά πόσον το BLINCYTO απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μην οδηγείτε, μη χρησιμοποιείτε βαριά μηχανήματα και μην εμπλέκεστε σε επικίνδυνες εργασίες ενώ παίρνετε BLINCYTO. Το BLINCYTO μπορεί να προκαλέσει νευρολογικά προβλήματα, όπως ζάλη, επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας.

## **Το BLINCYTO περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. στην ουσία δεν περιέχει νάτριο.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **Πώς χορηγείται το BLINCYTO**

Το BLINCYTO θα σας χορηγείται μέσω μίας φλέβας (ενδοφλεβίως) συνεχώς για 4 εβδομάδες με τη χρήση μίας αντλίας έγχυσης (αυτός είναι 1 κύκλος θεραπείας). Στη συνέχεια θα υπάρχει διακοπή για 2

εβδομάδες, κατά τις οποίες δεν θα γίνεται έγχυση του φαρμάκου. Ο καθετήρας έγχυσης θα είναι συνέχεια συνδεδεμένος σε εσάς κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου της θεραπείας σας.

Το BLINCYTO χορηγείται συνήθως για 2 κύκλους θεραπείας. Εάν εμφανίσετε ανταπόκριση στη θεραπεία με BLINCYTO μετά τους πρώτους 2 κύκλους, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει έως και 3 επιπρόσθετους κύκλους θεραπείας. Ο αριθμός των κύκλων θεραπείας και η δόση που θα σας χορηγηθούν θα εξαρτάται από την ανοχή και την ανταπόκρισή σας στο BLINCYTO. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το πόσο θα διαρκέσει η θεραπεία σας. Η θεραπεία σας μπορεί επίσης να διακοπεί, ανάλογα με την ανοχή σας στο BLINCYTO.

Συνιστάται η θεραπεία κατά τις πρώτες 9 ημέρες να σας χορηγείται σε ένα νοσοκομείο ή μία κλινική υπό την επίβλεψη ενός γιατρού ή νοσοκόμου με πείρα στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων. Εάν έχετε ή είχατε ποτέ παρουσιάσει νευρολογικά προβλήματα, συνιστάται οι πρώτες 14 ημέρες της θεραπείας που θα σας χορηγηθεί να βρίσκεστε σε ένα νοσοκομείο ή κλινική. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία στο σπίτι μετά την αρχική παραμονή σας στο νοσοκομείο. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγή του σάκου έγχυσης από έναν νοσοκόμο.

Ο γιατρός σας θα προσδιορίζει το πότε θα αλλάζει ο σάκος έγχυσης του BLINCYTO, το οποίο μπορεί να κυμαίνεται από κάθε ημέρα έως κάθε 4 ημέρες. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να είναι πιο γρήγορος ή πιο αργός, ανάλογα με το πόσο συχνά αλλάζει ο σάκος έγχυσης.

### **Ο πρώτος κύκλος σας**

Η συνιστώμενη αρχική δόση στον πρώτο κύκλο σας είναι 9 μικρογραμμάρια ανά ημέρα για 1 εβδομάδα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει στη συνέχεια να αυξήσει τη δόση σας σε 28 μικρογραμμάρια ανά ημέρα για τις εβδομάδες 2, 3 και 4 της θεραπείας σας.

### **Οι επόμενοι κύκλοι σας**

Εάν ο γιατρός σας προσδιορίσει ότι θα πρέπει να πάρετε περισσότερους κύκλους BLINCYTO, η αντλία σας θα ρυθμίζεται για έγχυση δόσης 28 μικρογραμμάρια ανά ημέρα.

### **Φάρμακα που χορηγούνται πριν από κάθε κύκλο του BLINCYTO**

Πριν από τη θεραπεία σας με BLINCYTO, θα σας χορηγούνται άλλα φάρμακα (προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή) για να μειώνονται οι αντιδράσεις έγχυσης και άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη).

### **Καθετήρας έγχυσης**

Εάν έχετε τοποθετημένο καθετήρα έγχυσης, είναι πολύ σημαντικό να διατηρείτε την περιοχή γύρω από τον καθετήρα καθαρή, διαφορετικά θα μπορούσατε να εμφανίσετε λοίμωξη. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξει πώς να φροντίζετε την περιοχή γύρω από τον καθετήρα.

### **Αντλία έγχυσης και ενδοφλέβιος καθετήρας**

**Μην αλλάζετε τις ρυθμίσεις στην αντλία,** ακόμη και εάν υπάρχει πρόβλημα ή εάν ηχεί η ειδοποίηση της αντλίας. Οποιαδήποτε αλλαγή στις ρυθμίσεις της αντλίας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολικά υψηλή ή υπερβολικά χαμηλή δόση.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που:

- υπάρχει κάποιο πρόβλημα με την αντλία ή ηχεί η ειδοποίηση της αντλίας
- ο σάκος έγχυσης αδειάζει πριν από την προγραμματισμένη αλλαγή σάκου
- εάν η αντλία έγχυσης σταματήσει απροσδόκιστα. Μην προσπαθήσετε να επανεκκινήσετε την αντλία σας.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης των καθημερινών δραστηριοτήτων σας σε σχέση με την αντλία έγχυσης. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε ερωτήσεις.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ή συνδυασμό τους:

- ρίγη, τρέμουλο, πυρετός, ταχύς καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση, πόνος στους μύες, αίσθημα κόπωσης, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ερυθρότητα, πρήξιμο ή έκκριμα στην προσβεβλημένη περιοχή ή στη θέση της γραμμής έγχυσης – αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης.
- νευρολογικά συμβάντα: τράνταγμα (τρέμουλο), σύγχυση, διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας (εγκεφαλοπάθεια), δυσκολία στην επικοινωνία (αφασία), επιληπτική κρίση (σπασμοί).
- πυρετός, πρήξιμο, ρίγη, μειωμένη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και υγρό στους πνεύμονες, ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να γίνουν σοβαρές – αυτά μπορεί να είναι σημεία του αποκαλούμενου συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.
- εάν αναπτύξετε σοβαρό και επίμονο πόνο στο στομάχι, με ή χωρίς ναυτία και εμετό, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας ασθένειας γνωστής ως παγκρεατίτιδας (φλεγμονή στο πάγκρεας).

Η θεραπεία με BLINCYTO μπορεί να προκαλέσει μείωση των επιπέδων συγκεκριμένων λευκοκυττάρων με ή χωρίς πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενία) ή μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα καλίου, ουρικού οξέος και φωσφορικών αλάτων στο αίμα και μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (σύνδρομο λύσης όγκου). Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, μυκήτων, ιών ή άλλων τύπων λοίμωξης
- μειωμένα επίπεδα συγκεκριμένων λευκοκυττάρων με ή χωρίς πυρετό ((εμπύρετη) ουδετεροπενία, λευκοπενία), μειωμένα επίπεδα ερυθροκυττάρων, μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων
- πυρετός, πρήξιμο, ρίγη, μειωμένη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και υγρό στους πνεύμονες, ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να γίνουν σοβαρές (σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, μειωμένη όρεξη
- ανικανότητα ύπνου
- πονοκέφαλος, τράνταγμα (τρέμουλο), ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας
- ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, πόνος στο στομάχι, έμετος, εξάνθημα

- οσφυαλγία, πόνος στα άκρα, επώδυνες πρησμένες αρθρώσεις, πόνος στα οστά
- πυρετός (πυρεξία), πρήξιμο στα χέρια, τους αστραγάλους ή τα πόδια, ρίγη, κόπωση, πόνος στον θώρακα
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT, AST)
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν συριγμό, ερυθρότητα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή αρτηριακή πίεση.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα):

- σοβαρή λοίμωξη, η οποία μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια οργάνου ή μπορεί να είναι θανατηφόρος (σήψη)
- πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων, μειωμένα επίπεδα συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (λεμφοπενία)
- πυρετός, πρήξιμο, ρίγη, μειωμένη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και υγρό στους πνεύμονες, ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι σοβαρές και μπορούν να είναι θανατηφόρες (καταιγίδα κυτταροκινών), αλλεργική αντίδραση
- μειωμένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων στο αίμα
- μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα που προκαλούν κατακράτηση νερού
- επιπλοκές που παρουσιάζονται μετά την αντικαρκινική θεραπεία και έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα καλίου, ουρικού οξέος και φωσφορικών αλάτων στο αίμα και μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (σύνδρομο λύσης όγκου)
- σύγχυση, αποπροσανατολισμός
- διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας (εγκεφαλοπάθεια), όπως δυσκολία στην επικοινωνία (αφασία), μυρμηγκιασμα στο δέρμα (παραίσθησία), επιληπτική κρίση (σπασμοί), δυσκολία στη σκέψη ή την επεξεργασία σκέψεων, δυσκολίες με τη μνήμη
- ταχύς καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία)
- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή τον λάρυγγα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή
- χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται "ανοσοσφαιρίνες", τα οποία βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (μειωμένες ανοσοσφαιρίνες)
- αλλαγές στο αίμα σας, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης χολερυθρίνης
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (GGT)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα):

- μία πάθηση που προκαλεί διαφυγή υγρού από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία του σώματός σας (σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής).
- Προβλήματα στα νεύρα που επηρεάζουν το κεφάλι και το λαιμό όπως οπτικές διαταραχές, βλεφαρόπτωση και/ή κρεμασμένους μύες στην μια πλευρά του προσώπου, δυσκολία στην ακοή ή δυσκολία στην κατάποση (διαταραχές κρανιακού νεύρου).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας (δείτε λεπτομέρειες παρακάτω). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος**  
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## 5. Πώς να φυλάσσετε το BLINCYTO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

### Φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί:

- Θα πρέπει να φυλάσσεται και να μεταφέρεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).
- Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.
- Θα πρέπει να διατηρείται στο κουτί του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

### Ανασυσταθέν διάλυμα (διάλυμα BLINCYTO):

Αφότου ψυχθεί, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών. Εναλλακτικά τα φιαλίδια μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 27°C) έως 4 ώρες.

### Ανασυσταθέν διάλυμα (έτοιμος σάκος έγχυσης):

Εάν η αλλαγή του σάκου έγχυσης πραγματοποιηθεί στο σπίτι:

- Οι σάκοι έγχυσης που περιέχουν το διάλυμα προς έγχυση BLINCYTO θα αποστέλλονται σε ειδική συσκευασία που περιέχει παγοκύστες.
  - Μην ανοίξετε τη συσκευασία.
  - Φυλάξτε τη συσκευασία σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 27°C).
  - Μην τοποθετήσετε τη συσκευασία στο ψυγείο ή τον καταψύκτη.
- Τη συσκευασία θα την ανοίξει ο νοσοκόμος σας και οι σάκοι έγχυσης θα φυλάσσονται στο ψυγείο έως ότου πραγματοποιηθεί η έγχυση.
- Αφότου ψυχθούν, οι έτοιμοι σάκοι έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 10 ημερών από την προετοιμασία.
- Αφού βρεθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 27°C), η έγχυση του διαλύματος θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός 96 ωρών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το BLINCYTO

- Η δραστική ουσία είναι η μπλινатуμομάμη. Κάθε φιαλίδιο σκόνης παρέχει 38,5 μικρογραμμάρια μπλινатуμομάμη. Η ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ έχει ως αποτέλεσμα τελική συγκέντρωση της μπλινатуμομάμης 12,5 μικρογραμμάρια/ml.
- Τα άλλα συστατικά της σκόνης είναι μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330), διϋδρική τρεαλόζη, υδροχλωρική λυσίνη, πολυσορβικό 80 και υδροξείδιο του νατρίου.
- Το διάλυμα (σταθεροποιητικό) περιέχει μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330), υδροχλωρική λυσίνη, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου και ενέσιμο ύδωρ.

## **Εμφάνιση του BLINCYTO και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το BLINCYTO είναι μια κόνις για πυκνό διάλυμα και διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κάθε συσκευασία του BLINCYTO περιέχει:

- 1 γυάλινο φιαλίδιο το οποίο περιέχει λευκή έως υπόλευκη σκόνη.
- 1 γυάλινο φιαλίδιο το οποίο περιέχει άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διαυγές διάλυμα.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### **Ελλάδα**

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

### **Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις 09/2017.**

## **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Το διάλυμα προς έγχυση BLINCYTO χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, η οποία παρέχεται σε σταθερό ρυθμό ροής με τη χρήση μίας αντλίας έγχυσης σε διάστημα έως και 96 ωρών.

Η συνιστώμενη αρχική δόση του BLINCYTO στον πρώτο κύκλο είναι 9 mcg/ημέρα για την εβδομάδα 1 (πρώτες 7 ημέρες) της θεραπείας.

Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σε 28 mcg/ημέρα από την εβδομάδα 2 έως και την εβδομάδα 4 του πρώτου κύκλου. Σε όλους τους επακόλουθους κύκλους, η δόση θα πρέπει να είναι 28 mcg/ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 4 εβδομάδων.

Μία θεραπευτική δόση των 9 mcg/ημέρα ή των 28 mcg/ημέρα θα πρέπει να χορηγείται στον ασθενή μέσω της έγχυσης συνολικά 240 ml διαλύματος προς έγχυση BLINCYTO σε έναν από 4 σταθερούς ρυθμούς έγχυσης και την αντίστοιχη διάρκεια έγχυσης:

- Ρυθμός έγχυσης 10 ml/ώρα για 24 ώρες
- Ρυθμός έγχυσης 5 ml/ώρα για 48 ώρες
- Ρυθμός έγχυσης 3,3 ml/ώρα για 72 ώρες
- Ρυθμός έγχυσης 2,5 ml/ώρα για 96 ώρες

Η επιλογή της διάρκειας έγχυσης θα πρέπει να γίνεται από τον θεράποντα γιατρό, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συχνότητα αλλαγών του σάκου έγχυσης. Η στοχευόμενη θεραπευτική δόση του BLINCYTO που χορηγείται δεν αλλάζει.

### Άσηπτη προετοιμασία

Θα πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η προετοιμασία του BLINCYTO θα πρέπει:

- να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα ως προς την άσηπτη προετοιμασία παρεντερικών προϊόντων.
- να προετοιμάζεται σε θάλαμο νηματικής ροής ή θάλαμο βιολογικής ασφάλειας με τη χρήση των συνήθων προφυλάξεων για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλέβιων παραγόντων.

Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθούνται αυστηρά οι οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση που παρέχονται σε αυτή την παράγραφο, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένων της υποδοσολογίας και της υπερδοσολογίας).

### Ειδικές οδηγίες για την υποστήριξη της επακριβούς προετοιμασίας

- Το διάλυμα (σταθεροποιητικό) παρέχεται εντός της συσκευασίας του BLINCYTO και χρησιμοποιείται για την επίστρωση του προγεμισμένου σάκου έγχυσης πριν από την προσθήκη του ανασυσταθέντος BLINCYTO. **Μη χρησιμοποιείτε αυτό το διάλυμα (σταθεροποιητικό) για την ανασύσταση της κόνεως για πυκνό διάλυμα BLINCYTO.**
- Ο συνολικός όγκος του ανασυσταθέντος και αραιωμένου BLINCYTO θα είναι μεγαλύτερος από τον όγκο που θα χορηγείται στον ασθενή (240 ml). Αυτό συμβαίνει για να λαμβάνεται υπ' όψιν τυχόν απώλεια διαλύματος στην ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης και για να διασφαλίζεται ότι ο ασθενής θα λάβει την πλήρη δόση του BLINCYTO.
- Κατά την προετοιμασία ενός σάκου έγχυσης, αφαιρέστε όλο τον αέρα από τον σάκο έγχυσης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη χρήση μίας περιπατητικής αντλίας έγχυσης.
- Χρησιμοποιείτε τους συγκεκριμένους όγκους που περιγράφονται στις οδηγίες ανασύστασης και αραιώσης πιο κάτω για να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα υπολογισμού.

### Άλλες οδηγίες

- Το BLINCYTO είναι συμβατό με σάκους έγχυσης / κασέτες αντλίας από πολυολεφίνη, PVC χωρίς φθαλικό δι-αιθυλεξυλ εστέρα (χωρίς DEHP) ή συμπολυμερές αιθυλενίου και οξικού βινυλίου (EVA).
- Προδιαγραφές αντλίας: Η αντλία έγχυσης για τη χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση BLINCYTO θα πρέπει να είναι προγραμματιζόμενη, να κλειδώνει και να έχει λειτουργία ειδοποίησης. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντλίες από ελαστομερή.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Συγκεκριμένες οδηγίες ανασύστασης και αραιώσης παρέχονται για κάθε δόση και χρόνο έγχυσης. Επιβεβαιώστε τη συνταγογραφηθείσα δόση και τον χρόνο έγχυσης του BLINCYTO και εντοπίστε την κατάλληλη παράγραφο προετοιμασίας της δόσης που αναφέρεται πιο κάτω. Ακολουθήστε τα βήματα για την ανασύσταση του BLINCYTO και την προετοιμασία του σάκου έγχυσης.

- α) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα
- β) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα
- γ) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα
- δ) για έγχυση 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα
- ε) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα
- ζ) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα
- η) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα



θ) για έγχυση 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα

Πριν από την προετοιμασία, βεβαιωθείτε ότι έχετε έτοιμα τα ακόλουθα υλικά:

Δόση	Διάρκεια έγχυσης (ώρες)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Αριθμός συσκευασιών BLINCYTO
9 mcg/ημέρα	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 mcg/ημέρα	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Είναι-επίσης απαραίτητα και αυτά τα υλικά, αλλά **δεν** περιλαμβάνονται στη συσκευασία

- Στείρες σύριγγες μίας χρήσης
- Βελόνα(-ες) 21-23 gauge (συνιστώμενη)
- Ενέσιμο ύδωρ
- Σάκος έγχυσης με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
  - Για την ελαχιστοποίηση του αριθμού των άσηπτων μεταφορών, χρησιμοποιήστε ένα προγεμισμένο σάκο έγχυσης των 250 ml. **Οι υπολογισμοί των δόσεων του BLINCYTO βασίζονται σε όγκο συνήθους υπερπλήρωσης ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μεταξύ 265 και 275 ml.**
  - Χρησιμοποιείτε μόνο σάκους έγχυσης / κασέτες αντλίας από πολυολεφίνη, PVC χωρίς φθαλικό δι-αιθυλεξυλ εστέρα (χωρίς DEHP) ή συμπολυμερές αιθυλενίου και οξικού βινυλίου.
- Ενδοφλέβιος καθετήρας από πολυολεφίνη, PVC χωρίς DEHP ή EVA, με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρογενές φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών με μέγεθος πόρων 0,2 μm
  - Βεβαιωθείτε ότι ο καθετήρας είναι συμβατός με την αντλία έγχυσης.

a) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα

1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το αποστειρωμένο προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
  - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
  - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**

5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 0,83 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- β) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στη σκόνη προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 1,7 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- γ) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**

- **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
  - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μην χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 2,5 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- δ) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 9 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Χρησιμοποιήστε δύο φιαλίδια του BLINCYTO. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μην χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 3,3 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,0 ml από το ένα φιαλίδιο και τα υπόλοιπα 1,3 ml από το δεύτερο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- ε) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 24 ωρών σε ρυθμό 10 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.

2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση ενός φιαλιδίου του BLINCYTO με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 2,6 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- ζ) *Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 48 ωρών σε ρυθμό 5 ml/ώρα*
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τα φιαλίδια με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Χρησιμοποιήστε δύο φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,2 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,7 ml από το ένα φιαλίδιο και τα υπόλοιπα 2,5 ml από το δεύτερο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.

7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- η) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 72 ωρών σε ρυθμό 3,3 ml/ώρα
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τα φιαλίδια με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Χρησιμοποιήστε τρία φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.
  4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μη χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
  5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 8 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,8 ml από καθένα από τα δύο πρώτα φιαλίδια και τα υπόλοιπα 2,4 ml από το τρίτο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
  6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
  7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.
- θ) Προετοιμασία για έγχυση BLINCYTO 28 mcg/ημέρα σε διάστημα 96 ωρών σε ρυθμό 2,5 ml/ώρα
1. Χρησιμοποιήστε έναν σάκο έγχυσης προγεμισμένο με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) όπου συνήθως περιέχει συνολικό όγκο μεταξύ 265 και 275 ml.
  2. Για την επίστρωση του σάκου έγχυσης, με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 5,5 ml του διαλύματος (σταθεροποιητικού) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τα φιαλίδια με τυχόν υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
  3. Χρησιμοποιήστε τέσσερα φιαλίδια του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα. Με τη χρήση μίας σύριγγας, πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με τη χρήση 3 ml ενέσιμου ύδατος. Κατά την ανασύσταση, κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς την εσωτερική πλάγια επιφάνεια του φιαλιδίου. Στροβιλίστε ελαφρά τα περιεχόμενα για να αποφευχθεί η υπερβολική δημιουργία αφρού. **Μην ανακινήσετε το φιαλίδιο.**
    - **Μην πραγματοποιήσετε ανασύσταση του BLINCYTO κόνις για πυκνό διάλυμα με το διάλυμα (σταθεροποιητικό).**
    - Από την προσθήκη του ενέσιμου ύδατος στην κόνις για πυκνό διάλυμα προκύπτει συνολικός όγκος 3,08 ml με τελική συγκέντρωση BLINCYTO 12,5 mcg/ml.

4. Ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και πριν από την έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. **Μην χρησιμοποιήσετε το διάλυμα εάν είναι θολό ή έχει ίζημα.**
5. Με τη χρήση μίας σύριγγας, μεταφέρετε άσηπτα 10,7 ml του ανασυσταθέντος BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (2,8 ml από καθένα από τα τρία πρώτα φιαλίδια και τα υπόλοιπα 2,3 ml από το τέταρτο φιαλίδιο). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε τυχόν υπόλοιπο ανασυσταθέν διάλυμα BLINCYTO.
6. Υπό άσηπτες συνθήκες, συνδέστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα στον σάκο έγχυσης με το ενσωματωμένο στείρο φίλτρο με μέγεθος πόρων 0,2 micron.
7. Αφαιρέστε τον αέρα από τον σάκο έγχυσης και εισάγετε στη γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης **μόνο** το έτοιμο διάλυμα προς έγχυση. **Μην εισάγετε στη γραμμή έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).**
8. Φυλάξτε το διάλυμα σε θερμοκρασία 2°C – 8°C εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος παράγραφο 4.2.

#### Τρόπος χορήγησης

**Σημαντική Σημείωση: Μην πραγματοποιείτε έκπλυση των γραμμών έγχυσης ενώ είναι συνδεδεμένες με τον ασθενή, καθώς κάτι τέτοιο θα προκαλέσει ακούσια χορήγηση εμβολής του BLINCYTO. Το BLINCYTO θα πρέπει να εγχέεται μέσω ενός αυλού που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για αυτόν τον σκοπό.**

Το διάλυμα προς έγχυση BLINCYTO χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, η οποία παρέχεται σε σταθερό ρυθμό ροής με τη χρήση μίας αντλίας έγχυσης σε διάστημα έως και 96 ωρών.

Το διάλυμα προς έγχυση BLINCYTO θα πρέπει να χορηγείται με τη χρήση ενδοφλέβιου καθετήρα, ο οποίος θα περιέχει ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρογενές φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών με μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα.

Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να αλλάζει τουλάχιστον κάθε 96 ώρες από έναν επαγγελματία υγείας για λόγους στείροτητας του διαλύματος.

#### Συνθήκες φύλαξης και διάρκεια ζωής

*Φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί:*

5 χρόνια (2°C – 8°C)

*Ανασυσταθέν διάλυμα:*

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C ή για 4 ώρες σε θερμοκρασία ≤ 27°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής μόλυνσης, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται αμέσως. Εάν δεν αραιωθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

*Αραιωμένο διάλυμα (έτοιμος σάκος έγχυσης)*

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 10 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C ή για 96 ώρες σε θερμοκρασία ≤ 27°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, οι έτοιμοι σάκοι έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ  
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την μπλινατουμομάμπη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη περιπτώσεις διαταραχών σε κρανιακά νεύρα που αναφέρθηκαν με την μπλινατουμομάμπη σε κλινικές δοκιμές, αυθόρμητες αναφορές και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων σοβαρών περιπτώσεων, περιπτώσεων κατά την απόσυρση του φαρμάκου, δύο περιπτώσεων κατά τη διάρκεια επαναχορήγησης καθώς και τη βιολογική συσχέτιση, την ενδεικτική χρονική ακολουθία και το γεγονός ότι οι διαταραχές σε κρανιακά νεύρα αναφέρθηκαν ως μεμονωμένα συμπτώματα χωρίς άλλα σημεία νευροτοξικότητας, ο όρος των διαταραχών σε κρανιακά νεύρα πρέπει να προστεθεί στον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών με συχνότητα όχι συχνή ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ).

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι δικαιολογείται η αλλαγή στις πληροφορίες σχετικά με το ιδιοσκευάσμα που περιέχει μπλινατουμομάμπη.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την μπλινατουμομάμπη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) ιδιοσκευάσματος (-σκευασμάτων) μπλινατουμομάμπης παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας.