

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 οποιεσδήποτε 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 ωθηκικά κύτταρα κινεζικών χάμστερ με την τεχνολογία του 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 ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, CD19-θετική, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

Το BLINCYTO ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, CD19-θετική, B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), σε πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση με ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) μεγαλύτερη από ή ίση με 0,1%.

Το BLINCYTO ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, CD19-θετική, B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα μετά τη χορήγηση τουλάχιστον δύο προηγούμενων θεραπειών ή υποτροπιάζουσα μετά από προηγούμενη αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

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.

Για τη θεραπεία της αρνητικής στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής B-πρόδρομης οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ), συνιστάται νοσηλεία κατά την έναρξη της θεραπείας τουλάχιστον για τις πρώτες 9 ημέρες του πρώτου κύκλου και τις πρώτες 2 ημέρες του δεύτερου κύκλου.

Για τη θεραπεία της αρνητικής στο χρωμόσωμα Philadelphia, θετικής για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) B-πρόδρομης ΟΛΛ, συνιστάται νοσηλεία τουλάχιστον για τις πρώτες 3 ημέρες του πρώτου κύκλου και τις πρώτες 2 ημέρες των επόμενων κύκλων.

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 μπλινατουμομάμπη κατά τον πρώτο κύκλο. Χρειάζεται να επιδειχθεί προσοχή, καθώς έχουν παρατηρηθεί περιστατικά όψιμης εμφάνισης των πρώτων νευρολογικών συμβαμάτων.

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

Αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ

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.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση καθορίζεται από το βάρος του ασθενούς. Ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω λαμβάνουν σταθερή δόση, ενώ για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg η δόση υπολογίζεται με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος (ΕΕΣ) του ασθενούς.

Βάρος ασθενούς	Κύκλος 1		Επακόλουθοι κύκλοι		
	Ημέρες 1-7	Ημέρες 8-28	Ημέρες 29-42	Ημέρες 1-28	Ημέρες 29-42
45 kg και άνω (σταθερή δόση)	9 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	28 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	διάστημα 14 ημερών άνευ θεραπείας	28 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	διάστημα 14 ημερών άνευ θεραπείας
Κάτω των 45 kg (δόση βασισμένη στο ΕΕΣ)	5 mcg/m ² /ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης (να μην υπερβαίνει τα 9 mcg/ημέρα)	15 mcg/m ² /ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης (να μην υπερβαίνει τα 28 mcg/ημέρα)		15 mcg/m ² /ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης (να μην υπερβαίνει τα 28 mcg/ημέρα)	

Συστάσεις σχετικά με προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και επιπρόσθετες φαρμακευτικές αγωγές

Σε ενήλικες ασθενείς, δεξαμεθαζόνη 20 mg θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως 1 ώρα πριν από την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας με BLINCYTO.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, δεξαμεθαζόνη 10 mg/m² (να μην υπερβαίνει τα 20 mg) θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως 6 έως 12 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO (κύκλος 1, ημέρα 1). Θα πρέπει να ακολουθεί χορήγηση δεξαμεθαζόνης 5 mg/m² από του στόματος ή ενδοφλεβίως εντός 30 λεπτών από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO (κύκλος 1, ημέρα 1).

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 ΟΑΛ στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Προκαταρκτική θεραπεία για ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου

Για ασθενείς με λευχαιμικούς βλάστες στο μυελό των οστών $\geq 50\%$ ή αριθμό 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).

Θετική για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) B-πρόδρομη ΟΑΛ

Όταν εξετάζετε το ενδεχόμενο να χρησιμοποιήσετε το BLINCYTO ως θεραπευτική αγωγή για την αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, θετική για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) B-πρόδρομη ΟΑΛ, η MRD θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ως ποσοτικοποιήσιμη με μια σταθμισμένη μέθοδο ελέγχου με ελάχιστη ευαισθησία 10⁻⁴ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κλινικός έλεγχος της MRD, ανεξάρτητα από την επιλογή τεχνικής, θα πρέπει να πραγματοποιείται από ένα πιστοποιημένο εργαστήριο, εξοικειωμένο με την τεχνική, το οποίο ακολουθεί καθιερωμένες τεχνικές βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών.

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν 1 κύκλο θεραπείας εφόδου και, στη συνέχεια, έως και 3 πρόσθετους κύκλους θεραπείας σταθεροποίησης με BLINCYTO. Ένας μεμονωμένος κύκλος θεραπείας εφόδου ή σταθεροποίησης με BLINCYTO είναι 28 ημέρες (4 εβδομάδες) συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης που ακολουθείται από ένα διάστημα 14 ημερών (2 εβδομάδων) άνευ θεραπείας (συνολικά 42 ημέρες). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην μπλινατουμομάμη επιτυγχάνουν απόκριση μετά από 1 κύκλο (βλ. παράγραφο 5.1). Συνεπώς, τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη συνεχή θεραπεία σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αιματολογική ή/και κλινική βελτίωση μετά από 1 κύκλο θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται από τον θεράποντα ιατρό.

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

Κύκλος(οι) θεραπείας	
Κύκλος θεραπείας εφόδου 1	
Ημέρες 1-28	Ημέρες 29-42
28 mcg/ημέρα	Διάστημα 14 ημερών άνευ θεραπείας
Κύκλοι θεραπείας σταθεροποίησης 2-4	
Ημέρες 1-28	Ημέρες 29-42
28 mcg/ημέρα	Διάστημα 14 ημερών άνευ θεραπείας

Συστάσεις σχετικά με προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και επιπρόσθετες φαρμακευτικές αγωγές

Πρεδνιζόνη 100 mg ενδοφλεβίως ή ισοδύναμη ουσία (π.χ. δεξαμεθαζόνη 16 mg) θα πρέπει να χορηγείται 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 48 πρώτων 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.

Ρυθμίσεις της δόσης

Για τους ασθενείς με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Β-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και τους ασθενείς με θετική για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) Β-πρόδρομη ΟΛΛ που λαμβάνουν BLINCYTO, 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 άνω των 7 ημερών, 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.

Τοξικότητα	Βαθμού*	Ενέργεια για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω	Ενέργεια για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, σύνδρομο λύσης όγκου	Βαθμού 3	Διακοπή του BLINCYTO έως την υποχώρηση της τοξικότητας, στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 9 mcg/ημέρα. Αύξηση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.	Διακοπή του BLINCYTO έως την υποχώρηση της τοξικότητας, στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 5 mcg/m ² /ημέρα. Αύξηση της δόσης σε 15 mcg/m ² /ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.
	Βαθμού 4	Μόνιμη διακοπή του BLINCYTO.	Μόνιμη διακοπή του BLINCYTO.

Τοξικότητα	Βαθμού*	Ενέργεια για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω	Ενέργεια για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg
Νευρολογική τοξικότητα	Σπασμοί	Μόνιμη διακοπή του BLINCYTO εάν εμφανιστούν περισσότερα από ένα επεισόδια σπασμών.	Μόνιμη διακοπή του BLINCYTO εάν εμφανιστούν περισσότερα από ένα επεισόδια σπασμών.
	Βαθμού 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. Αύξηση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί. Για επανέναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή δεξαμεθαζόνης σε δόση 24 mg. Στη συνέχεια, η δόση της δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί σταδιακά σε διάστημα 4 ημερών. Εάν η τοξικότητα εμφανίστηκε σε δόση 9 mcg/ημέρα ή εάν για την υποχώρηση της τοξικότητας χρειάζονται περισσότερες από 7 ημέρες, η χορήγηση του BLINCYTO θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.	Διακοπή του BLINCYTO έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε βαθμού 1 (ήπια) και για τουλάχιστον 3 ημέρες, στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 5 mcg/m ² /ημέρα. Αύξηση της δόσης σε 15 mcg/m ² /ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί. Εάν η τοξικότητα εμφανίστηκε σε δόση 5 mcg/m ² /ημέρα ή εάν για την υποχώρηση της τοξικότητας χρειάζονται περισσότερες από 7 ημέρες, η χορήγηση του BLINCYTO θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.
	Βαθμού 4	Μόνιμη διακοπή του BLINCYTO.	Μόνιμη διακοπή του BLINCYTO.
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Βαθμού 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. Αύξηση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.	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 5 mcg/m ² /ημέρα. Αύξηση της δόσης σε 15 mcg/m ² /ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.
	Βαθμού 4	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του BLINCYTO.	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του BLINCYTO.

Τοξικότητα	Βαθμού*	Ενέργεια για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω	Ενέργεια για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg
Άλλες κλινικά σημαντικές (όπως προσδιορίζονται από τον θεράποντα ιατρό) ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	Διακοπή του BLINCYTO έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε βαθμού 1 (ήπια), στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 9 mcg/ημέρα. Αύξηση της δόσης σε 28 mcg/ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.	Διακοπή του BLINCYTO έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε βαθμού 1 (ήπια), στη συνέχεια επανέναρξη του BLINCYTO σε δόση 5 mcg/m ² /ημέρα. Αύξηση της δόσης σε 15 mcg/m ² /ημέρα μετά από 7 ημέρες εάν η τοξικότητα δεν επανεμφανιστεί.
	Βαθμού 4	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του BLINCYTO.	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του BLINCYTO.

* Με βάση τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI), έκδοση 4.0. Το 3 αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού και το 4 σε απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών), βλ. παράγραφο 5.1. Η πείρα με τη χρήση του BLINCYTO σε ασθενείς ηλικίας ≥ 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 μπλινατουμομάμη 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 παιδιά ηλικίας < 1 έτους δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας < 7 μηνών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Σημαντική σημείωση: Μην πραγματοποιείτε έκπλυση της γραμμής έγχυσης ή του ενδοφλέβιου καθετήρα του BLINCYTO, ειδικά όταν αλλάζετε τους σάκους έγχυσης. Η έκπλυση κατά την αλλαγή των σάκων ή κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης μπορεί να οδηγήσει σε υπέρβαση της δοσολογίας και επακόλουθες επιπλοκές. Κατά τη χορήγηση μέσω πολυαυλικού φλεβικού καθετήρα, το BLINCYTO θα πρέπει να εγχέεται μέσω ενός αυλού που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για αυτόν τον σκοπό.

Για οδηγίες σχετικές με το 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.

Ο όγκος έναρξης (270 ml) είναι μεγαλύτερος από τον όγκο που χορηγείται στον ασθενή (240 ml) ώστε να συνυπολογιστεί η πλήρωση του ενδοφλέβιου καθετήρα και να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής θα λάβει την πλήρη δόση του BLINCYTO.

Πραγματοποιείτε έγχυση του διαλύματος BLINCYTO σύμφωνα με τις οδηγίες της φαρμακευτικής ετικέτας του προετοιμασμένου σάκου χρησιμοποιώντας έναν από τους παρακάτω σταθερούς ρυθμούς 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 αποστείρωση.

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 μπλιναντουμομάμπης περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές της ομιλίας, διαταραχές της συνείδησης, σύγχυση και αποπροσανατολισμό και διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ένα νευρολογικό σύμβαμα, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος ήταν εντός των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας και η πλειονότητα των συμβαμάτων υποχώρησαν μετά από διακοπή της θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε παύση της θεραπείας με BLINCYTO.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι σε νευρολογικά συμβάματα, όπως διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας, εγκεφαλοπάθεια και σύγχυση.

Οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων (όπως ζάλη, υπαισθησία, μείωση των αντανακλαστικών, τρόμος, δυσαισθησία, παραισθησία, διαταραχή της μνήμης) είχαν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων (όπως τρόμος, ζάλη, συγχυτική κατάσταση, εγκεφαλοπάθεια και αταξία). Μεταξύ αυτών των ασθενών, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου νευρολογικού συμβάματος ήταν εντός του πρώτου κύκλου της θεραπείας.

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

Συνιστάται η πραγματοποίηση 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 δευτεροβάθμια προφύλαξη με τη χορήγηση κατάλληλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρασετάμη).

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μπλιντουμομάμπη, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης σήψης, πνευμονίας, βακτηραιμίας, ευκαιριακών λοιμώξεων και λοιμώξεων στη θέση του καθετήρα, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες. Ενήλικοι ασθενείς με αρχική κατάσταση λειτουργικότητας 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 λειτουργικότητας < 2. Η εμπειρία από 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 ≥ 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 συμβάματα είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του BLINCYTO. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση ενός συμβάματος CRS ήταν 2 ημέρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αυτών των συμβαμάτων.

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 ιστιοκυττάρωση / σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (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 εμφανίζονται 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 αμβλυθθεί ο κίνδυνος για CRS, είναι σημαντικό η έναρξη του BLINCYTO (κύκλος 1, ημέρες 1-7) να γίνεται με την προτεινόμενη στην παράγραφο 4.2 δόση έναρξης.

Η αντιμετώπιση αυτών των συμβαμάτων 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 ≥ 4), έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν BLINCYTO.

Κατάλληλα μέτρα προφύλαξης, συμπεριλαμβανομένων της επιθετικής ενυδάτωσης και της αντιπυρετουρικής θεραπείας (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 συμβαμάτων μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2).

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρος παγκρεατίτιδα, σε ασθενείς που έλαβαν BLINCYTO σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η υψηλής δόσης θεραπεία με στεροειδή μπορεί να συνέβαλε, σε μερικές περιπτώσεις, στην εμφάνιση 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 αμιλάσης στον ορό και της λιπάσης στον ορό και κοιλιακή απεικόνιση, όπως το υπερηχογράφημα, καθώς και άλλες κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις. Η αντιμετώπιση της παγκρεατίτιδας μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή είτε οριστική διακοπή του BLINCYTO (βλ. παράγραφο 4.2).

Λευκοεγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας

Αλλοιώσεις 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 ακτινοβολία του κρανίου και είχαν λάβει αντι-λευχαιμική χημειοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης συστηματικής υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης ή ενδορραχιαίας κυταραβίνης). Η κλινική σημασία αυτών των απεικονιστικών αλλοιώσεων 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 ένδειας B-λεμφοκυττάρων στα νεογνά έπειτα από έκθεση στη μπλινταουμομάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδεχόμενη ένδεια B-λεμφοκυττάρων και η ανοσοποίηση με ζώντες ιούς θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου ο αριθμός B-λεμφοκυττάρων του νεογνού 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 24ωρης 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 μπλινατουμομάμη 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 μπλινατουμομάμη κατά την αναπαραγωγή. Σε μία μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας στην προγεννητική ανάπτυξη που διεξήχθη σε ποντικούς, το υποκατάστατο μόριο τρωκτικών διαπέρασε τον πλακούντα και δεν υπήρξαν ενδείξεις πρόκλησης εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Οι αναμενόμενες ελλείψεις Β- και Τ-λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν στους κυοφορούντες ποντικούς αλλά οι αιματολογικές επιδράσεις δεν διερευνήθηκαν στα έμβρυα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της μπλινατουμομάμης σε εγκύους γυναίκες.

Η μπλινατουμομάμη 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 της θεραπείας με μπλινατουμομάμη και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη θεραπεία (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 ενδεχόμενη ένδεια Β-λεμφοκυττάρων και η ανοσοποίηση με εμβόλια ζώντων ιών θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου ο αριθμός Β-λεμφοκυττάρων του νεογνού αποκατασταθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσον η μπλινατουμομάμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Με βάση τις φαρμακολογικές ιδιότητές της, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος. Συνεπώς, ως προληπτικό μέτρο, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπλινατουμομάμη και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη θεραπεία.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μπλινατουμομάμπη 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 μπλινατουμομάμπη 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 μπλινατουμομάμπης. 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 σε κλινικές μελέτες ασθενών με Β-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) (N = 843).

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπλινατουμομάμπη περιλαμβάνουν: λοιμώξεις (24,8%), νευρολογικά συμβάματα (13,8%), ουδετεροπενία / εμπύρετη ουδετεροπενία (10,1%), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (3,3%) και σύνδρομο λύσης όγκου (0,7%).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: πυρεξία (69,2%), αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (43,4%), λοιμώξεις – απροσδιόριστο παθογόνο (42,1%), κεφαλαλγία (32,9%), αναιμία (22,8%), θρομβοκυτταροπενία (20,9%), εμπύρετη ουδετεροπενία (20,2%), οίδημα (20,0%), ουδετεροπενία (19,7%), εξάνθημα (16,7%), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (16,1%), βακτηριακές λοιμώξεις (15,4%), τρόμος (15,2%), βήχας (15,1%), λευκοπενία (13,4%), οσφυαλγία (13,3%), ρίγη (13,0%), υπόταση (12,8%), ιογενείς λοιμώξεις (12,7%), μειωμένες ανοσοσφαιρίνες (12,5%), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροτοκινών (11,6%), ταχυκαρδία (11,3%), αϋπνία (10,7%), μυκητιασικές λοιμώξεις (10,6%) και πόνος στα άκρα (10,2%).

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 το αδρό ποσοστό επίπτωσης που αναφέρθηκε για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές μελέτες ασθενών με Β-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) (N = 843). 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 ^{α, β} Μυκητιασικές λοιμώξεις ^{α, β} Ιογενείς λοιμώξεις ^{α, β} Λοιμώξεις – απροσδιόριστο παθογόνο ^{α, β}	Σήψη Πνευμονία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναιμία ¹ Ουδετεροπενία ² Θρομβοκυτταροπενία ³ Λευκοκυτταροπενία ⁴	Λευκοκυττάρωση ⁵ Λεμφοπενία ⁶	Λεμφαδενοπάθεια Αιμοφαγοκυτταρική ιστιοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ^α	Υπερευαισθησία	Καταιγίδα κυτταροκινών
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σύνδρομο λύσης όγκου	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Κατάσταση σύγχυσης Αποπροσανατολισμός	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος ^α	Κεφαλαλγία Τρόμος	Εγκεφαλοπάθεια Αφασία Παραίσθησία Επιληπτική κρίση Διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας Διαταραχή της μνήμης Ζάλη Υπνηλία Υπαισθησία Διαταραχή κρανιακού νεύρου ^β Αταξία	Διαταραχή της ομιλίας
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία ⁷		
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση ⁸	Υπέρταση ⁹ Ερυθρότητα	Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Δύσπνοια Παραγωγικός βήχας Αναπνευστική ανεπάρκεια Συριγμός	Δύσπνοια κατά την προσπάθεια Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Διάρροια Έμετος Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος		Παγκρεατίτιδα ^α
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχοληρυθριναμία ^{α, 10}	

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ¹¹		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Πόνος στα άκρα	Οστικό άλγος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία ¹² Ρίγη Οίδημα ¹³	Θωρακικό άλγος ¹⁴ Άλγος	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα ^{a, 15} Μειωμένες ανοσοσφαιρίνες ¹⁶	Αυξημένο σωματικό βάρος Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ¹⁷		

^a Επιπρόσθετες πληροφορίες παρέχονται στην παράγραφο "Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών".

^β Όροι ομάδας ανώτερου επιπέδου κατά MedDRA (MedDRA έκδοση 18.1).

Οι όροι συμβαμάτων που αντιπροσωπεύουν την ίδια ιατρική έννοια ή κατάσταση ομαδοποιήθηκαν και αναφέρονται ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια στον πίνακα πιο πάνω. Οι όροι που συμβάλλουν στη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια υποδεικνύονται πιο κάτω:

¹ Η αναιμία περιλαμβάνει την αναιμία και τη μειωμένη αιμοσφαιρίνη.

² Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει την ουδετεροπενία και τον μειωμένο αριθμό ουδετεροφίλων.

³ Η θρομβοκυτταροπενία περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και τη θρομβοκυτταροπενία.

⁴ Η λευκοκυτταροπενία περιλαμβάνει τη λευκοκυτταροπενία και τον μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

⁵ Η λευκοκυττάρωση περιλαμβάνει τη λευκοκυττάρωση και τον αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

⁶ Η λεμφοπενία περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και τη λεμφοπενία.

⁷ Η ταχυκαρδία περιλαμβάνει τη φλεβοκομβική ταχυκαρδία, την υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και την ταχυκαρδία.

⁸ Η υπόταση περιλαμβάνει τη μειωμένη αρτηριακή πίεση και την υπόταση.

⁹ Η υπέρταση περιλαμβάνει την αυξημένη αρτηριακή πίεση και την υπέρταση.

¹⁰ Η υπερχοληρυθριναιμία περιλαμβάνει την αυξημένη χολερυθρίνη αίματος και την υπερχοληρυθριναιμία.

¹¹ Το εξάνθημα περιλαμβάνει το ερύθημα, το εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το γενικευμένο εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και το κνησμώδες εξάνθημα.

¹² Η πυρεξία περιλαμβάνει την αυξημένη θερμοκρασία σώματος και την πυρεξία.

¹³ Το οίδημα περιλαμβάνει το οίδημα προσώπου, το γενικευμένο οίδημα, το οίδημα και το περιφερικό οίδημα.

¹⁴ Το θωρακικό άλγος περιλαμβάνει τη θωρακική δυσφορία, το θωρακικό άλγος, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος και το μη καρδιακό θωρακικό άλγος.

¹⁵ Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα περιλαμβάνουν την αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, την αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, την αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και τις αυξημένες τρανσαμινάσες.

¹⁶ Οι μειωμένες ανοσοσφαιρίνες περιλαμβάνουν τη μειωμένη ανοσοσφαιρίνη G στο αίμα, τις μειωμένες σφαιρίνες, την υπογαμμασφαιριναιμία, την υποσφαιριναιμία και τις μειωμένες ανοσοσφαιρίνες.

¹⁷ Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τον όρο «σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση» και τα ακόλουθα συμβάματα που εμφανίζονται εντός των πρώτων 48 ωρών από την έγχυση και έχουν διάρκεια ≤2 ημέρες: πυρεξία, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, υπόταση, μυαλγία, οξεία νεφρική δυσλειτουργία, υπέρταση, εξάνθημα, ταχύπνοια, πρήξιμο στο πρόσωπο, οίδημα προσώπου και ερυθρηματώδες εξάνθημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νευρολογικά συμβάματα

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III (N=267) και την κλινική μελέτη ενός σκέλους φάσης II (N = 189), το 66,0% 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 11,6% και 12,1% των ασθενών αντίστοιχα, από τις οποίες οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εγκεφαλοπάθεια, τρόμος, αφασία και κατάσταση σύγχυσης. Η πλειονότητα των νευρολογικών συμβαμάτων (80,5%) ήταν κλινικά αναστρέψιμες και υποχώρησαν μετά τη διακοπή του BLINCYTO. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως το πρώτο σύμβαμα ήταν εντός των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας. Ένα περιστατικό θανατηφόρας εγκεφαλοπάθειας έχει αναφερθεί σε μία προηγούμενη κλινική μελέτη ενός σκέλους φάσης II.

Νευρολογικά συμβάματα αναφέρθηκαν στο 71,5% των ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ (N = 137) από τα οποία σοβαρά θεωρήθηκαν στο 22,6%. Συμβάματα βαθμού ≥ 3 και βαθμού ≥ 4 , αντίστοιχα, αναφέρθηκαν στο 16,1% και στο 2,2% των ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ.

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, παρατηρήθηκαν επανενεργοποιήσεις ιογενούς λοίμωξης (π.χ. Polyoma (BK)) στην κλινική μελέτη φάσης II σε ενήλικες ασθενείς με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ. Οι ασθενείς με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ με αρχική κατάσταση λειτουργικότητας 2, σύμφωνα με την ECOG, εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας < 2 , σύμφωνα με την ECOG. Για την κλινική αντιμετώπιση των λοιμώξεων, βλ. παράγραφο 4.4.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III (N=267) και την κλινική μελέτη ενός σκέλους φάσης II (N = 189), σοβαρές αντιδράσεις CRS αναφέρθηκαν σε 2,4% των ασθενών με διάμεσο χρονικό διάστημα 2 ημερών έως την εμφάνισή τους.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών αναφέρθηκε στο 2,9% των ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ (N = 137). Συμβάντα βαθμού 3 και σοβαρά συμβάντα αναφέρθηκαν αντίστοιχα στο 1,5% των ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα βαθμού ≥ 4 .

Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή στην κλινική μελέτη φάσης II ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ και σε 1 ασθενή στην κλινική μελέτη φάσης 2 ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ.

Για την κλινική αντιμετώπιση του CRS, βλ. παράγραφο 4.4.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO στην τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III (N=267) και την κλινική μελέτη ενός σκέλους φάσης II (N = 189), το 22,4% των ασθενών ανέφεραν αυξημένα ηπατικά ένζυμα και σχετιζόμενα σημεία/συμπτώματα. Σοβαρές και βαθμού ≥ 3 ανεπιθύμητες ενέργειες αντίστοιχα, (όπως αυξημένη ALT, αυξημένη AST και αυξημένη χολερυθρίνη αίματος) παρατηρήθηκαν σε 1,5% και 13,6% των ασθενών αντίστοιχα. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος ήταν 4 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με BLINCYTO.

Αναφέρθηκαν συμβάντα αυξημένων ηπατικών ενζύμων στο 12,4% των ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ (N = 137). Συμβάντα βαθμού ≥ 3 και βαθμού ≥ 4 , αντίστοιχα, αναφέρθηκαν στο 8,0% και στο 4,4% των ενηλίκων ασθενών με θετική για MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ.

Η διάρκεια των ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά μικρή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν γρήγορα, συχνά ενώ συνεχιζόταν χωρίς διακοπή η θεραπεία με το BLINCYTO.

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 αντιμετώπιση 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 επιβεβαιωμένα περιστατικά PML στις κλινικές μελέτες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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, στην οποία 70 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας 7 μηνών έως 17 ετών, έλαβαν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πυρεξία (11,4%), εμπύρετη ουδετεροπενία (11,4%), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (5,7%), σήψη (4,3%), λοίμωξη σχετιζόμενη με συσκευή (4,3%), υπερδοσολογία (4,3%), σπασμοί (2,9%), αναπνευστική ανεπάρκεια (2,9%), υποξία (2,9%), πνευμονία (2,9%) και πολυοργανική ανεπάρκεια (2,9%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν BLINCYTO ήταν παρόμοιου τύπου με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα (διαφορά $\geq 10\%$) στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων ήταν αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, πυρεξία, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, αύξηση βάρους και υπέρταση.

Ο τύπος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια σε διαφορετικές παιδιατρικές υποομάδες (κατά φύλο, ηλικία, γεωγραφική περιοχή).

Σε δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη, προέκυψε ένα περιστατικό θανατηφόρου καρδιακής ανεπάρκειας 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 ≥ 75 ετών είναι περιορισμένη. Σε γενικές γραμμές, η ασφάλεια ήταν παρόμοια μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 65 ετών) και ασθενών ηλικίας < 65 ετών που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι σε σοβαρά νευρολογικά συμβλήματα, όπως διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας, εγκεφαλοπάθεια και σύγχυση.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΟΛΛ θετική για MRD που λαμβάνουν θεραπεία με BLINCYTO μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπογαμμασφαιριναιμίας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BLINCYTO.

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

Ανοσογονικότητα

Στις κλινικές μελέτες ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ που λάμβαναν θεραπεία με BLINCYTO, λιγότεροι από το 3% των ασθενών ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της μπλινατουμομάμπης. Έξι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν αντισώματα κατά της μπλινατουμομάμπης με *in vitro* εξουδετερωτική δράση. Δεν ανιχνεύτηκαν αντισώματα κατά της μπλινατουμομάμπης σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έλαβαν μπλινατουμομάμπη.

Εάν υπάρχει υποψία σχηματισμού αντισωμάτων κατά της μπλινατουμομάμπης με κλινικά σημαντική επίδραση, επικοινωνήστε με τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας για να συζητήσετε σχετικά με την εξέταση ανίχνευσης 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 οποιοσδήποτε 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 δόση ίση με 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 μπλινатуμομάμπη 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 μπλινатуμομάμπη δεν εξαρτάται από τα T-κύτταρα που φέρουν ένα ειδικό TCR ή τα πεπτιδικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα καρκινικά κύτταρα αλλά είναι από τη φύση της πολυκλωνική και ανεξάρτητη από μόρια του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) στα κύτταρα-στόχους. Η μπλινатуμομάμπη 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 μπλινатуμομάμπη 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 μπλινатуμομάμπης 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 των 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 ≥ 5 mcg/m²/ημέρα ή ≥ 9 mcg/ημέρα στην πλειονότητα των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε αποκατάσταση των επιπέδων των περιφερικών B-κυττάρων κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων της περιόδου χωρίς θεραπεία μεταξύ των κύκλων θεραπείας. Ατελής ένδεια B-κυττάρων παρατηρήθηκε σε δόσεις 0,5 mcg/m²/ημέρα και 1,5 mcg/m²/ημέρα και σε κάποιους μη ανταποκριθέντες σε υψηλότερες δόσεις.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις περιφερικών λεμφοκυττάρων σε παιδιά.

Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α και IFN-γ, και τα επίπεδα των IL-6, IL-10 και IFN-γ ήταν τα πιο αυξημένα. Παροδικές αυξήσεις των επιπέδων των κυτταροκινών παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες δύο ημέρες μετά την έναρξη της έγχυσης της μπλινатуμομάμπης. 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

Αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ

Συνολικά 456 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) εκτέθηκαν στο BLINCYTO κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών φάσης II και φάσης III που περιγράφονται παρακάτω.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO σε σύγκριση με τη καθιερωμένη (SOC) χημειοθεραπεία αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη φάσης III. Οι κατάλληλοι προς ένταξη ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών και είχαν κατάσταση ECOG ≤ 2 με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ (είχαν $> 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών και είτε υποτροπή σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μετά από αλλογενή HSCT είτε μη αντιμετωπισθείσα πρώτη υποτροπή με διάρκεια αρχικής ύφεσης < 12 μήνες, είτε ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία θεραπεία).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν BLINCYTO ή 1 από 4 προκαθορισμένα, επιλεγμένα από τον ερευνητή, καθιερωμένα βασικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση την ηλικία (ηλικία < 35 ετών έναντι ηλικίας ≥ 35 ετών), την προηγούμενη θεραπεία διάσωσης (ναι έναντι όχι) και την προηγούμενη αλλογενή HSCT (ναι έναντι όχι), σύμφωνα με την αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε κατά την παροχή της συγκατάθεσης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης ήταν καλά εξισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων (βλ. πίνακα 1).

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης φάσης III

Χαρακτηριστικό	BLINCYTO (N = 271)	Καθιερωμένη χημειοθεραπεία (N = 134)
Ηλικία		
Διάμεση, έτη (ελάχιστη, μέγιστη)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Μέση, έτη (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 Ετών, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Προηγούμενη θεραπεία διάσωσης	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Προηγούμενη alloHSCT	94 (34,7)	46 (34,3)
Κατάσταση ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Ανθεκτική κατάσταση- n (%)		
Πρωτογενώς ανθεκτική	46 (17,0)	27 (20,1)
Ανθεκτικοί στην θεραπεία διάσωσης	87 (32,1)	34 (25,4)
Μέγιστος αριθμός βλαστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα / στο μυελό των οστών - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74,2)	104 (77,6)

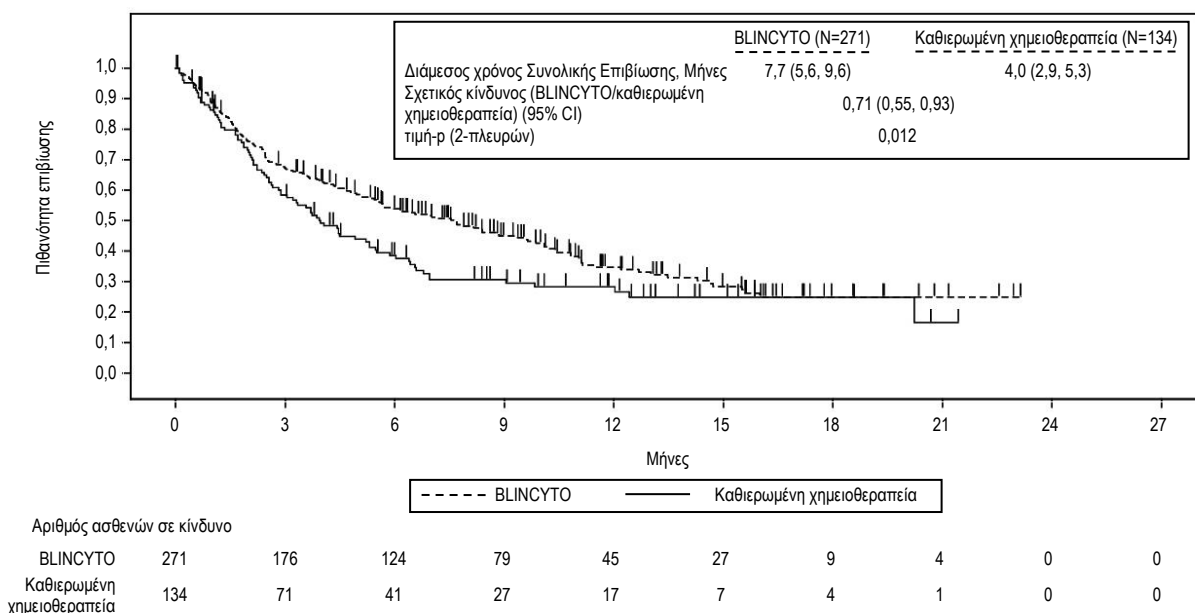
AlloHSCT = αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων

Το BLINCYTO χορηγήθηκε 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 δόση-στόχος των 28 mcg/ημέρα χορηγήθηκε 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. Από τους 267 ασθενείς που έλαβαν BLINCYTO, ο μέσος αριθμός ολοκληρωθέντων κύκλων θεραπείας ήταν 2,0, ενώ από τους 109 ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη χημειοθεραπεία, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 1,3.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Η διάμεση OS ήταν 4,0 μήνες (95% CI: 2,9, 5,3) στο σκέλος της καθιερωμένης χημειοθεραπείας σε σύγκριση με 7,7 μήνες (95% CI: 5,6, 9,6) στο σκέλος του BLINCYTO. Ο σχετικός κίνδυνος (95% CI) ήταν 0,71 (0,55, 0,93) μεταξύ των σκελών θεραπείας, ευνοώντας το BLINCYTO και υποδεικνύοντας μία μείωση κατά 29% του σχετικού κινδύνου στο σκέλος του BLINCYTO (τιμή $p = 0,012$ (διαστρωματωμένος έλεγχος λογαριθμικής σειράς)), βλ. εικόνα 1. Καταδείχθηκε συνέπεια στα αποτελέσματα της OS σε υποομάδες των παραγόντων διαστρωμάτωσης.

Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά την περικοπή δεδομένων στο χρονικό σημείο της HSCT, η διάμεση OS, με περικοπή των δεδομένων στο χρονικό σημείο της HSCT, ήταν 6,9 μήνες (95% CI: 5,3, 8,8) στην ομάδα του BLINCYTO και 3,9 μήνες (95% CI: 2,8, 4,9) στην ομάδα της συνήθους θεραπείας (HR: 0,66, 95% CI: 0,50, 0,88, τιμή $p = 0,004$). Το ποσοστό θνησιμότητας μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων μεταξύ των ανταποκριθέντων ασθενών που δεν έλαβαν αντιλευχαιμική θεραπεία ήταν 10/38 (26,3%, 95% CI: 13,4, 43,1) στην ομάδα του BLINCYTO και 3/12 (25%, 95% CI: 5,5, 57,2) στο σκέλος της καθιερωμένης χημειοθεραπείας, ενώ το ποσοστό θνησιμότητας στις 100 ημέρες μετά από την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων ήταν 4/38 (12,4%, 95% CI: 4,8%, 29,9%) στο σκέλος του BLINCYTO και 0/12 (0%, 95% CI: δεν εκτιμήθηκε) στο σκέλος της καθιερωμένης χημειοθεραπείας. Δεδομένα αποτελεσματικότητας από άλλα καταληκτικά σημεία της μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Εικόνα 1. Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier



Ο κάθε εξαιρέσιμος ασθενής έχει σημειωθεί με μια κάθετη μπάρα |.

GRH0490EL v1

Πίνακας 2. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ

	BLINCYTO (N = 271)	Καθιερωμένη χημειοθεραπεία (N = 134)
Πλήρης ύφεση (CR)		
CR ^a /CRh ^{*β} /CRi ^γ , n (%) [95% CI]	119 (43,9) (37,9, 50,0)	33 (24,6) (17,6, 32,8)
Θεραπευτική διαφορά [95% CI]	19,3 (9,9, 28,7)	
Τιμή p	< 0,001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33,6) (28,0, 39,5)	21 (15,7) (10,0, 23,0)
Θεραπευτική διαφορά [95% CI]	17,9 (9,6 – 26,2)	
Τιμή p	< 0,001	
Επιβίωση χωρίς συμβάματα^δ		
Εκτίμηση 6 μηνών, % [95% CI]	30,7 (25,0, 36,5)	12,5 (7,2, 19,2)
Εκτίμηση 18 μηνών, % [95% CI]	9,5 (5,1, 15,6)	7,9 (3,7, 14,2)
HR [95% CI]	0,55 (0,43, 0,71)	
Διάρκεια αιματολογικής ανταπόκρισης – Διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάματος [95% CI]		
CR	8,3 (5,7, 10,7)	7,8 (2,2, 19,0)
CR/CRh [*] /CRi	7,3 (5,8, 9,9)	4,6 (1,8, 19,0)
Ανταπόκριση MRD^ε για CR/CRh[*]/CRi		
MRD αξιολογήσιμοι ασθενείς (%) [95% CI] ^{στ}	74/97 (76,3) (66,6, 84,3)	16/33 (48,5) (30,8, 66,5)
Διάρκεια της ανταπόκρισης MRD – Διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάματος [95% CI]		
	4,5 μήνες (3,6, 9,0)	3,8 μήνες (1,9, 19,0)
AlloHSCT μετά την έναρξη της μελέτης – n (%)		
Σύνολο ασθενών	65 (24)	32 (23,9)
Αιματολογικά ανταποκριθέντες ασθενείς (CR/CRh [*] /CRi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Χρόνος έως την alloHSCT μεταξύ όλων των μεταμοσχευμένων ασθενών		
Διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάματος (Διατεταρτημοριακό εύρος)	3,7 μήνες (3,0, 5,3) (N = 65)	3,1 μήνες (2,6, 4,3) (N = 32)
Χρόνος έως την alloHSCT μεταξύ CR/CRh[*]/CRi εκτιμώμενων ασθενών		
Διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάματος [95% CI] (KM εκτιμώμενη)	11,3 μήνες (5,2, NE) (N = 119)	3,6 μήνες (2,3, 7,2) (N = 33)
Ποσοστό θνησιμότητας στις 100 ημέρες μετά από την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων		
n/N (%), [95% CI]	4/38, 12,4% (4,8, 29,9)	0/12, 0,0% (0,0, NE)

^a Η CR ορίστηκε ως ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών $\leq 5\%$, απουσία ενδείξεων νόσου και πλήρης ανάκτηση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 100.000/\mu\kappa\rho\lambda\iota\tau\rho$ και απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων [ANC] $> 1.000/\mu\kappa\rho\lambda\iota\tau\rho$).

^β Η CRh^{*} (πλήρης ύφεση με μερική αιματολογική ανάκτηση) ορίστηκε ως ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών $\leq 5\%$, απουσία ενδείξεων της νόσου και μερική ανάκτηση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 50.000/\mu\kappa\rho\lambda\iota\tau\rho$ και ANC $> 500/\mu\kappa\rho\lambda\iota\tau\rho$).

^γ Η CRi (πλήρης ύφεση με ελλιπή αιματολογική ανάκτηση) ορίστηκε ως ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών $\leq 5\%$, απουσία ενδείξεων της νόσου και ατελή ανάκτηση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 100.000/\mu\kappa\rho\lambda\iota\tau\rho$ ή ANC $> 1.000/\mu\kappa\rho\lambda\iota\tau\rho$).

^δ Ο χρόνος EFS υπολογίστηκε από το χρονικό σημείο της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία αξιολόγησης της νόσου και υποδεικνύει υποτροπή μετά την επίτευξη CR/CRh^{*}/CRi ή τον θάνατο, όποιο είναι προγενέστερο.

Οι ασθενείς που δεν καταφέρνουν να επιτύχουν CR/CRh^{*}/CRi εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας θεωρείται ότι απέτυχαν θεραπείας και τους αποδίδεται διάρκεια EFS 1 ημέρας.

^ε Η ανταπόκριση MRD (ελάχιστη υπολειμματική νόσος) ορίστηκε ως MRD με τη βοήθεια της PCR ή της κυτταρομετρίας ροής $< 1 \times 10^{-4}$.

^{στ} Ασθενείς που πέτυχαν CR/CRh*/CRi και είχαν αξιολογήσιμη εκτίμηση της MRD μετά την έναρξη της μελέτης.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Σε αυτή τη μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) που αναφέρθηκε από τους ασθενείς μετρήθηκε με τη χρήση του Ερωτηματολογίου Ποιότητας Ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου – 30 Βασικές Ερωτήσεις (EORTC QLQ-C30). Σε μία post-hoc ανάλυση ευαισθησίας, σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία, το BLINCYTO συστηματικά καθυστέρησε το χρόνο έως την κλινικά σημαντική επιδείνωση της HRQoL (επίδεινωση ≥ 10 βαθμούς από την τιμή έναρξης) ως προς τη συνολική κατάσταση της υγείας [διάμεση τιμή, BLINCYTO έναντι καθιερωμένης θεραπείας: 8,1 μήνες έναντι 1,0 μήνα, HR = 0,60 (95% CI = 0,42, 0,85)], τις κλίμακες λειτουργικότητας, τις κλίμακες συμπτωμάτων και τα μεμονωμένα ζητήματα. Επειδή τα αποτελέσματα της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία βασίζονται σε μία post-hoc ανάλυση ευαισθησίας, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Το BLINCYTO αξιολογήθηκε επίσης σε μία ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους φάσης II με 189 ασθενείς. Οι κατάλληλοι προς ένταξη ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) (υποτροπιάζουσα με διάρκεια αρχικής ύφεσης ≤ 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).

Η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, η δόση του BLINCYTO ανά κύκλο θεραπείας και η οδός χορήγησης ήταν πανομοιότυπες με τις αντίστοιχες της μελέτης φάσης III. 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 ≥ 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 το ποσοστό πλήρους ύφεσης / πλήρους ύφεσης με μερική αιματολογική αποκατάσταση (CR/CRh*) εντός 2 κύκλων θεραπείας με το BLINCYTO. Από τους 189 ασθενείς, 81 ασθενείς (42,9%) πέτυχαν CR/CRh* εντός των πρώτων 2 κύκλων θεραπείας, ενώ οι περισσότερες ανταποκρίσεις (64 από τις 81) εμφανίστηκαν εντός 1 κύκλου θεραπείας. Στον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών (ηλικία ≥ 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 3).

Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)

	n (%) n = 189	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%
Πλήρης ύφεση (CR) ¹ / Πλήρης ύφεση με μερική αιματολογική ανάκτηση (CRh*) ²	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Υποπλαστικός ή απλαστικός μυελός των οστών χωρίς βλάστες ³	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Μερική ύφεση ⁴	5 (2,6%)	[0,9% - 6,1%]
Επιβίωση χωρίς υποτροπή ⁵ (RFS) για CR/CRh*	5,9 μήνες	[4,8 έως 8,3 μήνες]
Συνολική επιβίωση	6,1 μήνες	[4,2 έως 7,5 μήνες]

¹ Η CR ορίστηκε ως ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών $\leq 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών, απουσία ενδείξεων νόσου και πλήρης ανάκτηση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 100.000/\mu\text{κρολίτρο}$ και απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων [ANC] $> 1.000/\mu\text{κρολίτρο}$).

² Η CRh* ορίστηκε ως ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών $\leq 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών, απουσία ενδείξεων της νόσου και μερική ανάκτηση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια $> 50.000/\mu\text{κρολίτρο}$ και ANC $> 500/\mu\text{κρολίτρο}$).

³ Ο υποπλαστικός ή απλαστικός μυελός των οστών χωρίς βλάστες οριζόταν ως $\leq 5\%$ βλάστες στον μυελό των οστών, απουσία ενδείξεων της νόσου, ανεπαρκής ανάκτηση των επιπέδων των κυττάρων του περιφερικού αίματος: αιμοπετάλια $\leq 50.000/\mu\text{κρολίτρο}$ ή/και ANC $\leq 500/\mu\text{κρολίτρο}$.

⁴ Η μερική ύφεση ορίστηκε ως ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών 6% έως 25% με τουλάχιστον 50% μείωση από τα επίπεδα αναφοράς.

⁵ Η υποτροπή ορίστηκε ως αιματολογική υποτροπή (βλάστες στον μυελό των οστών περισσότερο από 5% έπειτα από CR) ή εξωμυελική υποτροπή.

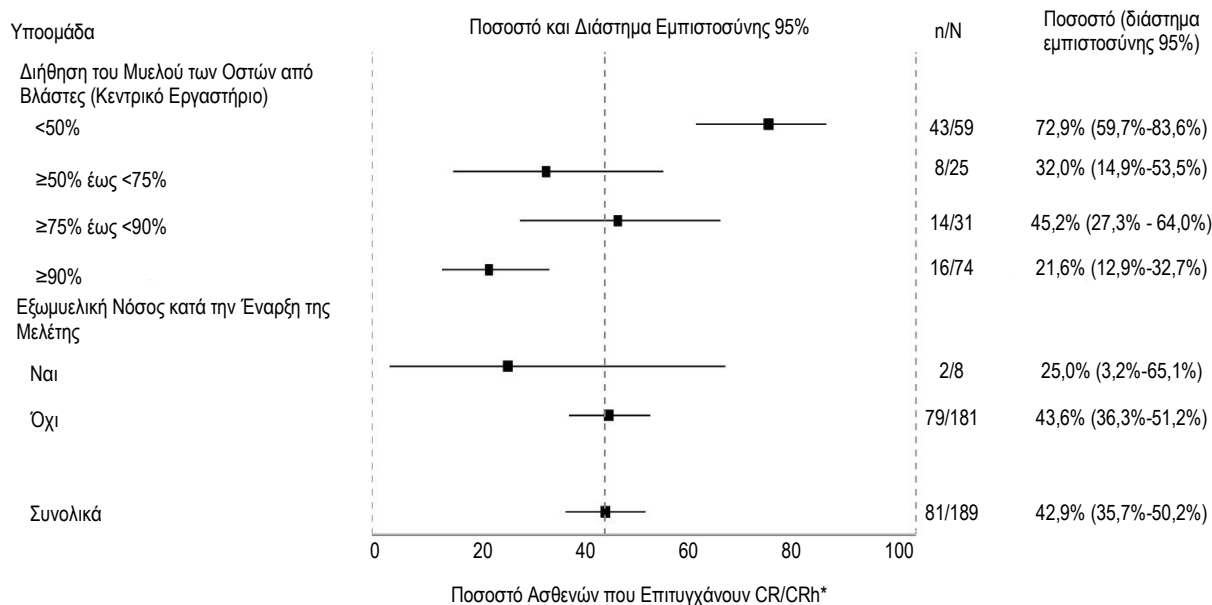
Σε μία προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση, 60 από τους 73 αξιολογήσιμους ως προς την MRD ασθενείς με CR/CRh* (82,2%) είχαν επίσης ανταπόκριση MRD (ορίζεται ως MRD μέσω PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

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 των αριθμό των γραμμών προηγούμενης θεραπείας διάσωσης.

Στους ασθενείς με εξωμυελική νόσο χωρίς προσβολή ΚΝΣ/ χωρίς προσβολή όρχεων (ορίζεται ως τουλάχιστον 1 βλάβη $\geq 1,5 \text{ cm}$) 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 2).

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



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

N = συνολικός αριθμός ασθενών στην προκαθορισμένη υποομάδα.

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. Στις κλινικές μελέτες φάσης II, το 88,9% (8/9) των ασθενών με όψιμη πρώτη υποτροπή, όπως καθορίζεται στις μεμονωμένες μελέτες, πέτυχαν CR/CRh* εντός των 2 πρώτων κύκλων θεραπείας, με το 62,5% (6/9) να επιτυγχάνουν ανταπόκριση ως προς την MRD και το 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 – μη εκτιμώμενο).

Στην τυχαίοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III, το 70% (7/10) των μεταμοσχευθέντων ασθενών με όψιμη πρώτη υποτροπή που έλαβαν θεραπεία με BLINCYTO πέτυχε CR/CRh* εντός των 2 πρώτων κύκλων θεραπείας, σε σύγκριση με το 20% (1/5) των ασθενών που έλαβαν καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Το 50% (5/10) σε σύγκριση με το 0% (0/5) πέτυχε ανταπόκριση ως προς την MRD και το 20% (2/10) σε σύγκριση με το 40% (2/5) υποβλήθηκε σε αλλογενή HSCT μετά τη θεραπεία. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 15,6 μήνες (CI 5,5 – μη υπολογίσιμο) για την ομάδα του BLINCYTO και 5,3 μήνες (CI 1,1 – μη υπολογίσιμο) για την ομάδα της καθιερωμένης χημειοθεραπείας.

Θετική για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) Β-πρόδρομη ΟΛΛ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO σε ενήλικες ασθενείς με θετική για MRD Β-πρόδρομη ΟΛΛ αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους. Οι κατάλληλοι προς ένταξη ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών χωρίς προηγούμενη HSCT, είχαν λάβει τουλάχιστον 3 σύνολα (block) τυπικής θεραπείας εφόδου για ΟΛΛ, βρίσκονταν σε πλήρη αιματολογική ύφεση (οριζόμενη ως βλάστες < 5% στον μυελό των οστών, απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ≥ 1.000 /μικρολίτρο, αιμοπετάλια ≥ 50.000 /μικρολίτρο και τιμές αιμοσφαιρίνης ≥ 9 g/dl) και είχαν μοριακή ανθεκτικότητα ή μοριακή υποτροπή (οριζόμενη ως MRD $\geq 10^{-3}$), βλ. πίνακα 4. Η κατάσταση MRD κατά τη διαδικασία διαλογής προσδιορίστηκε από αναρροφήσεις μυελού των οστών με χρήση κυτταρομετρίας ροής ή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), με ελάχιστη ευαισθησία 10^{-4} βάσει εκτιμήσεων των τοπικών κέντρων. Στη συνέχεια, ένα κεντρικό εργαστήριο επιβεβαίωσε τα επίπεδα της MRD μέσω PCR. Η τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων της MRD ακολούθησε τις κατευθυντήριες οδηγίες της Κοινοπραξίας EuroMRD.

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και τιμές κατά την έναρξη στη μελέτη της MRD

Χαρακτηριστικό	BLINCYTO (N = 116)
Ηλικία	
Διάμεση, έτη (ελάχιστη, μέγιστη)	45 (18, 76)
Μέση, έτη (SD)	44,6 (16,4)
≥ 65 ετών, n (%)	15 (12,9)
Άνδρες, n (%)	68 (58,6)
Φυλή, n (%)	
Ασιατική	1 (0,9)
Άλλη (μικτή)	1 (0,9)
Λευκή	102 (87,9)
Άγνωστο	12 (10,3)
Ιστορικό υποτροπής n (%).	
Ασθενείς στην 1 ^η CR	75 (64,7)
Ασθενείς στη 2 ^η CR	39 (33,6)
Ασθενείς στην 3 ^η CR	2 (1,7)
Επίπεδο της MRD κατά την έναρξη της μελέτης* n (%)	
≥ 10 ⁻¹ και < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² και < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ και < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης	5 (4,3)
Άγνωστο	2 (1,7)

* Αξιολογήθηκε κεντρικά με μέθοδο ελέγχου, με ελάχιστη ευαισθησία 10⁻⁴

Το BLINCYTO χορηγήθηκε ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση. Οι ασθενείς λάμβαναν BLINCYTO με σταθερή δόση 15 mcg/m²/ημέρα (ισοδύναμη με τη συνιστώμενη δόση των 28 mcg/ημέρα) για όλους τους κύκλους θεραπείας. Οι ασθενείς λάμβαναν έως και 4 κύκλους θεραπείας. Προσαρμογή της δόσης μπορούσε να γίνει σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Ο πληθυσμός υπό θεραπεία περιλάμβανε 116 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία έγχυση BLINCYTO. Ο μέσος αριθμός των ολοκληρωμένων κύκλων θεραπείας ήταν 1,8 (εύρος: 1 έως 4).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν πλήρη απόκριση ως προς την MRD εντός ενός κύκλου θεραπείας με BLINCYTO. Ογδόντα οκτώ από τους 113 (77,9%) αξιολογήσιμους ασθενείς πέτυχαν πλήρη απόκριση ως προς την MRD μετά από έναν κύκλο θεραπείας, βλ. πίνακα 5. Δύο συμμετέχοντες πέτυχαν πλήρη απόκριση ως προς την MRD με 1 πρόσθετο κύκλο BLINCYTO. Τα ποσοστά απόκρισης ως προς την MRD ανά υποομάδα ηλικίας και κατάσταση MRD κατά την έναρξη της μελέτης ήταν σταθερά με τα αποτελέσματα στο συνολικό πληθυσμό. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) σε ασθενείς με αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia B-πρόδρομη ΟΑΛ στους 18 μήνες με σήμανση για HSCT ή χημειοθεραπεία μετά το BLINCYTO ήταν 54% (33%, 70%). Η RFS στους 18 μήνες χωρίς σήμανση για HSCT ή χημειοθεραπεία μετά το BLINCYTO ήταν 53% (44%, 62%).

Πίνακας 5. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με θετική ως προς την MRD B-πρόδρομη ΟΑΛ

Πλήρης απόκριση MRD ^a , n/N (%), [95% CI]	88/113 ^b (77,9) [69,1, 85,1]
≥ 65 ετών	12/15 (80,0) [51,9-95,7]
Ασθενείς στην 1 ^η CR	60/73 (82,2) [71,5-90,2]
Ασθενείς στη 2 ^η CR	27/38 (71,1) [54,1-84,6]
Ασθενείς στην 3 ^η CR	1/2 (50,0) [1,3-98,7]
Διάρκεια της πλήρους απόκρισης MRD [95% CI]	17,3 μήνες [12,6, 23,3]

^a Η πλήρης απόκριση ως προς την MRD ορίστηκε ως η απουσία ανιχνεύσιμης MRD που επιβεβαιώθηκε με μέθοδο ελέγχου, με ελάχιστη ευαισθησία 10^{-4}

^b Εκατόν δεκατρείς ασθενείς (97,4%, 113/116) περιλήφθηκαν στο σύνολο πλήρους ανάλυσης του κύριου καταληκτικού σημείου

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BLINCYTO αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους σε 93 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) (δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή στο μυελό των οστών, σε οποιαδήποτε υποτροπή στο μυελό των οστών μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή ανθεκτική σε άλλες θεραπείες, και επιπλέον με > 25% βλάστες στο μυελό των οστών). Η μελέτη περιλάμβανε δύο μέρη, ένα μέρος προσδιορισμού της δόσης για τον καθορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος και ακολούθως ένα μέρος προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας, με χρήση του εν λόγω δοσολογικού σχήματος.

Το BLINCYTO χορηγήθηκε ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση. Στο μέρος της μελέτης που αφορούσε τον προσδιορισμό της δόσης, αξιολογήθηκαν δόσεις έως και 30 mcg/m²/ημέρα. Η συνιστώμενη δόση για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και επέκτασης της φαρμακοκινητικής καθορίστηκε στα 5 mcg/m²/ημέρα για τις ημέρες 1-7 και στα 15 mcg/m²/ημέρα για τις ημέρες 8-28 για τον κύκλο 1, καθώς και στα 15 mcg/m²/ημέρα για τις ημέρες 1-28 για τους επακόλουθους κύκλους. Προσαρμογή της δόσης μπορούσε να γίνει σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο BLINCYTO αλλά αργότερα υποτροπίασαν είχαν την επιλογή να λάβουν εκ νέου θεραπεία με BLINCYTO.

Ο πληθυσμός που έλαβε θεραπεία (στα μέρη της μελέτης που αφορούσαν τον προσδιορισμό της δόσης, την επέκταση της φαρμακοκινητικής και την αποτελεσματικότητα) περιλάμβανε 70 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 1 έγχυση του BLINCYTO στη συνιστώμενη δόση. Ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 1,5. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 8 έτη (εύρος: 7 μήνες έως 17 χρόνια), 40 από τους 70 (57,1%) είχαν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων πριν τη χορήγηση του BLINCYTO, ενώ 39 από τους 70 (55,7%) παρουσίασαν ανθεκτική νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν υψηλό αρχικό φορτίο νόσου ($\geq 50\%$ λευχαιμικούς βλάστες στο μυελό των οστών) με διάμεση τιμή βλαστών στο μυελό των οστών 75,5%.

Είκοσι από τους 70 ασθενείς (28,6%) πέτυχαν CR/CRh* εντός των 2 πρώτων κύκλων θεραπείας, ενώ οι 17 από τους 20 (85%) εμφάνισαν ανταπόκριση εντός του πρώτου κύκλου της θεραπείας. Τέσσερις ασθενείς πέτυχαν MI στο μυελό των οστών, αλλά δεν ικανοποίησαν τα κριτήρια ανάκτησης του αριθμού των κυττάρων του περιφερικού αίματος για CR ή CRh*. Έντεκα από τους 20 ασθενείς (55%) που πέτυχαν CR/CRh* υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η CR/CRh* για ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών ήταν 40% (4/10), για ασθενείς ηλικίας 2 έως 6 ετών ήταν 30% (6/20) και για ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών ήταν 25% (10/40). 3 ασθενείς ηλικίας < 1 έτους που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία και χωρίς προηγούμενη αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έλαβαν έναν κύκλο του Blincyto σε δόση των 5-15 mcg/m²/ημέρα. Κανένας από τους 3 ασθενείς ηλικίας < 1 έτους δεν πέτυχε CR/CRh*, 1 ασθενής παρουσίασε πρόοδο νόσου (συνολική επιβίωση 2,3 μήνες) και 2 κρίθηκαν μη ανταποκριθέντες (συνολική επιβίωση 1,1 μήνες και 8,7 μήνες, αντίστοιχα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε βρέφη ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό. Βλ. πίνακα 6 για τα δεδομένα αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική B-πρόδρομη ΟΛΛ

	N = 70
CR ^α /CRh ^{*β} , n (%) [95% CI]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
CR, n (%) [95% CI]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
CRh [*] , n (%) [95% CI]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Πλήρης ανταπόκριση MRD για CR /CRh ^{*γ} , n1/n2 ^δ (%) [95% CI]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
CR, n1/n2 ^δ (%) [95% CI]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
CRh [*] , n1/n2 ^δ (%) [95% CI]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Διάμεση επιβίωση χωρίς υποτροπή ^ε (RFS) ^ε για CR /CRh [*] [95% CI]	6,8 μήνες [2,2 έως 12,0 μήνες]
Διάμεση συνολική επιβίωση [95% CI]	7,5 μήνες [4,0 έως 11,8 μήνες]
Ποσοστό θνησιμότητας στις 100 ημέρες μετά από την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ^{στ}	
n/N (%), [95% CI]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^α. Η CR ορίστηκε ως μυελός M1 (ποσοστό βλαστών στον μυελό των οστών ≤ 5%), απουσία ενδείξεων κυκλοφορούντων βλαστών ή εξωμυελικής νόσου και πλήρης ανάκτηση του αριθμού των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια > 100.000/μικρολίτρο και απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων [ANC] > 1.000/μικρολίτρο) και απουσία υποτροπής εντός 28 ημερών.

^β. Η CRh^{*} ορίστηκε ως M1 στο μυελό (ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών ≤ 5%), απουσία ενδείξεων κυκλοφορούντων βλαστών ή εξωμυελικής νόσου και μερική ανάκτηση του αριθμού των κυττάρων του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια > 50.000/μικρολίτρο και απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων [ANC] > 500/μικρολίτρο), καθώς και απουσία υποτροπής εντός 28 ημερών.

^γ. Πλήρης ανταπόκριση MRD. Μη ανιχνεύσιμη ένδειξη λευχαιμικών κυττάρων με τη βοήθεια της PCR ή της κυτταρομετρίας ροής.

^δ. n1: αριθμός ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση MRD και την αντίστοιχη κατάσταση ύφεσης, n2: αριθμός ασθενών που πέτυχαν την αντίστοιχη κατάσταση ύφεσης. Ένας ανταποκριθείς ασθενής σε CR /CRh^{*} με ελλιπή δεδομένα για MRD θεωρήθηκε μη ανταποκριθείς με βάση την MRD.

^ε. Η υποτροπή ορίστηκε ως αιματολογική υποτροπή (βλάστες στο μυελό των οστών περισσότερο από 25% έπειτα από CR) ή εξωμυελική υποτροπή.

^{στ}. Περιλαμβάνονται μόνο ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) σε ύφεση CR/CRh^{*} (χωρίς τη χορήγηση αντιλευχαιμικών παραγόντων πριν την HSCT).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μπλινatumομάμπης φαίνεται να είναι γραμμική σε ένα δοσολογικό εύρος από 5 έως 90 mcg/m²/ημέρα (περίπου ισοδύναμο με 9-162 mcg/ημέρα) σε ενηλίκους ασθενείς. Μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στον ορό (C_{ss}) επιτεύχθηκε εντός μίας ημέρας και παρέμεινε σταθερή σε συνάρτηση με τον χρόνο. Η αύξηση της μέσης τιμής της C_{ss} 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_{ss} ήταν 230 (359) pg/ml και 612 (532) pg/ml, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική της μπλινatumομάμπης σε ασθενείς με θετική ως προς την MRD B-πρόδρομη ΟΛΛ ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ.

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος μέσος (SD) όγκος κατανομής με βάση την τελική φάση (V_z) ήταν 4,52 (2,89) l με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση της μπλινatumομάμπης.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της μπλινatumομάμπης δεν έχει χαρακτηριστεί. Όπως και άλλοι πρωτεϊνικοί θεραπευτικοί παράγοντες, η μπλινatumομάμπη 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 μπλινatumομάμπη σε κλινικές μελέτες ήταν 2,92 (2,83) l/ώρα. Ο μέσος (SD) χρόνος

ημίσειας ζωής ήταν 2,11 (1,42) ώρες. Αμελητέες ποσότητες μπινατουμομάμπης αποβάλλονταν στα ούρα στις ελεγχθείσες κλινικές δόσεις.

Εμβαδόν επιφανείας σώματος, φύλο και ηλικία

Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση των επιδράσεων των δημογραφικών χαρακτηριστικών στη φαρμακοκινητική της μπινατουμομάμπης. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ηλικία (7 μηνών έως 80 ετών) και το φύλο δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της μπινατουμομάμπης. Το εμβαδόν επιφανείας σώματος (0,37 έως 2,70 m²) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της μπινατουμομάμπης. Ωστόσο, η επίδραση είναι αμελητέα σε ενήλικες και συνιστάται ο προσδιορισμός της δοσολογίας με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής κατέδειξαν μία περίπου διπλάσια διαφορά στη μέση τιμή κάθαρσης της μπινατουμομάμπης 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 μπινατουμομάμπης 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 μπινατουμομάμπης. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδήλωσε ότι δεν υπήρχε σχέση μεταξύ των επιπέδων ALT ή AST και της κάθαρσης της μπινατουμομάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της μπινατουμομάμπης φαίνεται να είναι γραμμική σε ένα δοσολογικό εύρος από 5 έως 30 mcg/m²/ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στις συνιστώμενες δόσεις, η μέση (SD) τιμή συγκέντρωσης σταθερής κατάστασης (C_{ss}) ήταν 162 (179) και 533 (392) pg/ml στις δόσεις των 5 και 15 mcg/m²/ημέρα, αντίστοιχα. Ο εκτιμώμενος μέσος (SD) όγκος κατανομής (V_z), η κάθαρση (CL) και η τελική ημίσεια ζωή (t_{1/2,z}) ήταν 3,91 (3,36) L/m², 1,88 (1,90) L/hr/m² και 2,19 (1,53) ώρες, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν με τη μπινατουμομάμπη 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 μεταβολές αναστράφηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή δεν έχουν διεξαχθεί με τη μπινατουμομάμπη. Σε μία μελέτη τοξικότητας κατά την ανάπτυξη του εμβρύου που πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς, το υποκατάστατο τρωκτικών διαπέρασε τον πλακούντα σε περιορισμένο βαθμό (αναλογία συγκέντρωσης εμβρύου/μητέρας στον ορό < 1%) και δεν προκάλεσε τοξικότητα στο έμβryo ή τερατογένεση. Παρατηρήθηκαν οι αναμενόμενες ένδειες Β-κυττάρων και Τ-κυττάρων στους

κυοφορούντες ποντικούς, 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 ποντικών σε μελέτες τοξικότητας με το υποκατάστατο τροφτικών.

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 $\leq 27^\circ\text{C}$.

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 $\leq 27^\circ\text{C}$.

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 αραίωση 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), προστατευτικό κάλυμμα (αλουμίνιο) και αποσπώμενο καπάκι και
- 10 ml διάλυμα σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστομερές ελαστικό), προστατευτικό κάλυμμα (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 αραίωσης 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 αγρησιμοποιητό 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 το χρόνο έγχυσης του BLINCYTO και εντοπίστε την κατάλληλη παράγραφο προετοιμασίας της δόσης που περιλαμβάνεται παρακάτω. Ο πίνακας 7 παρέχει οδηγίες για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω, ενώ ο πίνακας 8 και ο πίνακας 9 παρέχουν οδηγίες για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg. Ακολουθήστε τα βήματα για την ανασύσταση του BLINCYTO και την προετοιμασία του σάκου έγχυσης που αναφέρονται λεπτομερώς στον πίνακα 9 παρακάτω.

Πίνακας 7. Για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω: όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διαλύματος (σταθεροποιητικού) και ανασυσταθέντος BLINCYTO για προσθήκη στον σάκο έγχυσης

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (όγκος έναρξης)			250 ml (συνήθης όγκος υπερπλήρωσης 265 έως 275 ml)
Διάλυμα (σταθεροποιητικό)			5,5 ml
Δόση	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης	Ανασυσταθέν BLINCYTO (αριθμός συσκευασιών)
9 mcg/ημέρα	24 ώρες	10 ml/ώρα	0,83 ml (1)
	48 ώρες	5 ml/ώρα	1,7 ml (1)
	72 ώρες	3,3 ml/ώρα	2,5 ml (1)
	96 ώρες	2,5 ml/ώρα	3,3 ml (2)
28 mcg/ημέρα	24 ώρες	10 ml/ώρα	2,6 ml (1)
	48 ώρες	5 ml/ώρα	5,2 ml (2)
	72 ώρες	3,3 ml/ώρα	8 ml (3)
	96 ώρες	2,5 ml/ώρα	10,7 ml (4)

Πίνακας 8. Για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg: όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διαλύματος (σταθεροποιητικού) και ανασυσταθέντος BLINCYTO για προσθήκη στον σάκο έγχυσης για δόση 5 mcg/m²/ημέρα

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (όγκος έναρξης)				250 ml (συνήθης όγκος υπερπλήρωσης 265 έως 275 ml)
Διάλυμα (σταθεροποιητικό)				5,5 ml
Δόση	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης	ΕΕΣ (m ²)	Ανασυσταθέν BLINCYTO (αριθμός συσκευασιών)
5 mcg/m²/ημέρα	24 ώρες	10 ml/ώρα	1,50 – 1,59	0,70 ml (1)
			1,40 – 1,49	0,66 ml (1)
			1,30 – 1,39	0,61 ml (1)
			1,20 – 1,29	0,56 ml (1)
			1,10 – 1,19	0,52 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,47 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,43 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,38 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,33 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,29 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,24 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,20 ml (1)
	48 ώρες	5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	1,4 ml (1)
			1,40 – 1,49	1,3 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,2 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,1 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,0 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,94 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,85 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,76 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,67 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,57 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,48 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,39 ml (1)
	72 ώρες	3,3 ml/ώρα	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	96 ώρες	2,5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	2,8 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,6 ml (1)
			1,30 – 1,39	2,4 ml (1)
			1,20 – 1,29	2,3 ml (1)
			1,10 – 1,19	2,1 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,9 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,7 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,5 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,3 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,2 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,97 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,78 ml (1)

Πίνακας 9. Για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg: όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διαλύματος (σταθεροποιητικού) και ανασυσταθέντος BLINCYTO για προσθήκη στον σάκο έγχυσης για δόση 15 mcg/m²/ημέρα

Χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) (όγκος έναρξης)				250 ml (συνήθης όγκος υπερπλήρωσης 265 έως 275 ml)
Διάλυμα (σταθεροποιητικό)				5,5 ml
Δόση	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης	ΕΕΣ (m ²)	Ανασυσταθέν BLINCYTO (αριθμός συσκευασιών)
15 mcg/m²/ημέρα	24 ώρες	10 ml/ώρα	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,00 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	48 ώρες	5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	4,2 ml (2)
			1,40 – 1,49	3,9 ml (2)
			1,30 – 1,39	3,7 ml (2)
			1,20 – 1,29	3,4 ml (2)
			1,10 – 1,19	3,1 ml (2)
			1,00 – 1,09	2,8 ml (1)
			0,90 – 0,99	2,6 ml (1)
			0,80 – 0,89	2,3 ml (1)
			0,70 – 0,79	2,0 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,7 ml (1)
			0,50 – 0,59	1,4 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,2 ml (1)
	72 ώρες	3,3 ml/ώρα	1,50 – 1,59	6,3 ml (3)
			1,40 – 1,49	5,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	5,5 ml (2)
			1,20 – 1,29	5,1 ml (2)
			1,10 – 1,19	4,7 ml (2)
			1,00 – 1,09	4,2 ml (2)
			0,90 – 0,99	3,8 ml (2)
			0,80 – 0,89	3,4 ml (2)
			0,70 – 0,79	3,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	2,6 ml (1)
			0,50 – 0,59	2,2 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,8 ml (1)
	96 ώρες	2,5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	8,4 ml (3)
			1,40 – 1,49	7,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	7,3 ml (3)
			1,20 – 1,29	6,8 ml (3)
			1,10 – 1,19	6,2 ml (3)
			1,00 – 1,09	5,7 ml (3)
			0,90 – 0,99	5,1 ml (2)
			0,80 – 0,89	4,6 ml (2)
			0,70 – 0,79	4,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	3,4 ml (2)
			0,50 – 0,59	2,9 ml (2)
			0,40 – 0,49	2,3 ml (1)

ΕΕΣ = εμβαδόν επιφάνειας σώματος

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.

Ανασύσταση και προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση BLINCYTO με τη χρήση ενός προγεμισμένου σάκου έγχυσης με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

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 (σταθεροποιητικό) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
3. 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 το περιεχόμενο 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 κόνι 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 διάλυμα που προκύπτει 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 το ανασυσταθέν BLINCYTO στον σάκο έγχυσης (ανατρέξτε στον πίνακα 7 και τον πίνακα 9 για τον συγκεκριμένο όγκο ανασυσταθέντος BLINCYTO). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις το περιεχόμενο 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.

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: 19 Απριλίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

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/ΕΚ 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 έγκρισή.

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

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει 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 θα κυκλοφορήσει το BLINCYTO, θα παρασχεθούν τα ακόλουθα εκπαιδευτικά υλικά σε όλους τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και τους ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, διαθέσουν και χρησιμοποιήσουν το BLINCYTO:

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

Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού θα πρέπει να περιλαμβάνει:

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

Σφάλματα Φαρμακευτικής Αγωγής (ΣΦΑ)

- Δεδομένα από κλινικές μελέτες, αίτια ΣΦΑ, συχνότητα, βαρύτητα και έκβαση.
- Υπενθύμιση για καθοδήγηση των ασθενών σχετικά με το πώς θα μειώσουν τον κίνδυνο ΣΦΑ ενώ χρησιμοποιούν την αντλία έγχυσης.

Νευρολογικά συμβλήματα

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

Το εκπαιδευτικό υλικό φαρμακοποιού θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Ένα σύνδεσμο με την **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)**
2. Τον **οδηγό για τους φαρμακοποιούς** θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Σχόλια σχετικά με τη σημασία 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 νοσηλευτή θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Ένα σύνδεσμο με την **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)**
2. Τον εκπαιδευτικό **οδηγό για τους νοσηλευτές** που θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Σχόλια σχετικά με τη σημασία της αναφοράς των ΑΕ
 - Περιγραφή των διαδικασιών χορήγησης του BLINCYTO
 - Περιγραφή της παρακολούθησης του ασθενούς 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 θεράποντα ιατρό τους σε περίπτωση που εμφανίσουν νευρολογικά συμπτώματα

Το εκπαιδευτικό υλικό ασθενούς (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 τη σημασία της αναφοράς των ΑΕ
 - Περιγραφή των διαδικασιών χορήγησης του BLINCYTO και πώς να μειώσουν τον κίνδυνο ΣΦΑ ενώ χρησιμοποιούν την αντλία έγχυσης
 - Περιγραφή των κύριων σημείων ή/και συμπτωμάτων νευρολογικών συμβαμάτων και της σημασίας της άμεσης επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό ή νοσηλευτή εφ' όσον εμφανίσουν συμπτώματα
 - Συστάσεις για τους ασθενείς να μην οδηγούν ενώ λαμβάνουν BLINCYTO
2. Ένα σύνδεσμο με το **φύλλο οδηγιών χρήσης**

Η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα προς τους ΕΥ που χορηγούν θεραπεία στον ασθενή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, συμπεριλαμβανομένων και των επειγουσών συνθηκών, για το ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το BLINCYTO
 - Τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογραφούντος για το BLINCYTO
 - Την ημερομηνία έναρξης θεραπείας του BLINCYTO
 - Σχόλια σχετικά με τη σημασία της αναφοράς των ΑΕ
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωθέντος χρονικού πλαισίου τα πιο κάτω μέτρα:

Περιγραφή	Προθεσμία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Μελέτη 20150136: μια μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, καθώς και της χρήσης και των θεραπευτικών πρακτικών, 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.

Περιγραφή	Προθεσμία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Ο αιτών θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα μιας μελέτης παρατήρησης για περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης ασφάλειας του BLINCYTO, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυξιακών πτυχών, της HSCT και της δευτερογενούς κακοήθειας σε παιδιατρικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου που εντάχθηκαν στη μελέτη 20120215 *.	Q42036

*Το πρωτόκολλο της μελέτης θα πρέπει να αναπτυχθεί και να παρουσιαστεί για αξιολόγηση στην PRAC εντός 3 μηνών από την Απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

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 (σταθεροποιητικό). 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.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**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. ΆΛΛΑ 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. ΆΛΛΑ 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 πριν 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 πριν 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. Το BLINCYTO χρησιμοποιείται όταν η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία (αναφέρεται ως υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία).

Χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία οι οποίοι εξακολουθούν να έχουν έναν μικρό αριθμό καρκινικών κυττάρων που έχουν παραμείνει μετά από προηγούμενη θεραπεία (αναφέρεται ως ελάχιστη υπολειμματική νόσος).

Το BLINCYTO χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών (ηλικίας ≥ 1 έτους), εφήβων και νεαρών ενηλίκων με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) όταν όλες οι προηγούμενες θεραπείες δεν έχουν ή σταμάτησαν να έχουν αποτέλεσμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν 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 οποιονδήποτε 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 εμφανίσετε 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 εμφανίσετε σοβαρό και επίμονο πόνο στο στομάχι, με ή χωρίς ναυτία και εμετό, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρου 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 βιοχημικές 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 εμφανίσετε 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 ηλικίας κάτω του 1 έτους.

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 είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν 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, με βάση τον μηχανισμό 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 μηχανημάτων

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 είναι "ελεύθερο νατρίου".

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, αν έχετε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ή για 1 κύκλο θεραπείας αν έχετε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με ελάχιστη υπολειμματική νόσο. Εάν εμφανίσετε ανταπόκριση σε αυτή τη θεραπεία, 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.

Αν έχετε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας σε νοσοκομείο ή κλινική κατά τις 9 πρώτες ημέρες και τις πρώτες δύο ημέρες του δεύτερου κύκλου, υπό την επίβλεψη ενός γιατρού ή νοσοκόμου με πείρα στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Αν έχετε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με ελάχιστη υπολειμματική νόσο, συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας σε νοσοκομείο ή κλινική για τις 3 πρώτες ημέρες της θεραπείας και τις 2 πρώτες ημέρες των επόμενων κύκλων, 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 αλλάξει 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

Εάν έχετε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και το βάρος σας είναι από 45 κιλά και άνω, η συνιστώμενη αρχική δόση στον πρώτο κύκλο είναι 9 μικρογραμμάρια ανά ημέρα για 1 εβδομάδα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει στη συνέχεια να αυξήσει τη δόση σε 28 μικρογραμμάρια ανά ημέρα για τις εβδομάδες 2, 3 και 4 της θεραπείας σας.

Εάν το βάρος σας είναι κάτω των 45 κιλών, η συνιστώμενη αρχική δόση στον πρώτο κύκλο θα βασιστεί στο βάρος και στο ύψος σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει στη συνέχεια να αυξήσει τη δόση για τις εβδομάδες 2, 3 και 4 της θεραπείας σας.

Αν έχετε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με ελάχιστη υπολειμματική νόσο, η δόση BLINCYTO που θα λαμβάνετε θα είναι 28 μικρογραμμάρια ανά ημέρα καθ'όλη τη διάρκεια του πρώτου κύκλου.

Οι επόμενοι κύκλοι σας

Εάν ο γιατρός σας προσδιορίσει ότι θα πρέπει να πάρετε περισσότερους κύκλους BLINCYTO και εάν το βάρος σας είναι από 45 κιλά και άνω, η αντλία σας θα ρυθμιστεί για έγχυση δόσης 28 μικρογραμμαρίων ανά ημέρα.

Εάν ο γιατρός σας προσδιορίσει ότι πρέπει να πάρετε περισσότερους κύκλους BLINCYTO και εάν το βάρος σας είναι κάτω των 45 κιλών, η αντλία σας θα ρυθμιστεί για έγχυση δόσης με βάση το βάρος και το ύψος σας.

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 απροσδόκητα. 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 συμβάματα: τρέμουλο (τρόμος), 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 θανατηφόρου πάθησης 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, από βακτήρια, μύκητες, ιούς ή άλλοι τύποι 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)
- αδυναμία ύπνου
- πονοκέφαλος, τρέμουλο (τρόμος)
- ταχύς καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας
- ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος
- εξάνθημα
- οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
- πυρετός (πυρεξία), πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη, στο στόμα, στη γλώσσα ή στον λάρυγγα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή (οίδημα), ρίγη
- χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται "ανοσοσφαιρίνες", τα οποία βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (μειωμένες ανοσοσφαιρίνες)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, GGT)
- 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 (λευκοκυττάρωση), μειωμένα επίπεδα συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (λεμφοπενία)
- αλλεργική αντίδραση
- 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, δυσκολία στη σκέψη ή την επεξεργασία σκέψεων, δυσκολίες με τη μνήμη, δυσκολίες στον έλεγχο της κίνησης (αταξία)
- αίσθημα υπνηλίας, μούδιασμα, ζάλη

- νευρολογικά προβλήματα που επηρεάζουν το κεφάλι και τον λαιμό, όπως διαταραχές της όρασης, βλεφαρόπτωση ή/και πρόπτωση μυών στη μία πλευρά του προσώπου, δυσκολία στην ακοή ή δυσκολία στην κατάποση (διαταραχές κρανιακού νεύρου)
- συριγγμός ή δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), λαχάνιασμα (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- ερυθρότητα
- βήχας με φλέγμα
- αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα
- πόνος στα οστά
- θωρακικό άλγος ή άλλο άλγος
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων ενζύμων του αίματος
- αύξηση του σωματικού σας βάρους

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

- υπερβολική ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με φλεγμονή (αιμοφαγοκυτταρική ιστοκυττάρωση)
- διογκωμένοι λεμφαδένες (λεμφαδενοπάθεια)
- πυρετός, πρήξιμο, ρίγη, μειωμένη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και υγρό στους πνεύμονες, ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι σοβαρές και θανατηφόρες (καταιγίδα κυτταροκινών)
- μία πάθηση που προκαλεί διαφυγή υγρού από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία του σώματός σας (σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής)
- δυσκολία στην ομιλία

Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν συχνότερα σε εφήβους και παιδιά περιλαμβάνουν:

- μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων (αναιμία), μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοκυτταροπενία), μειωμένο αριθμό συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (λευκοπενία)
- πυρετό (πυρεξία)
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν πρήξιμο του προσώπου, χαμηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή αρτηριακή πίεση (αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση)
- αύξηση του βάρους σας
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)

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, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

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):

- Όταν 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.
- Όταν 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 οικιακά απορρίμματα. 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), διυδρική 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 περιεχόμενα 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 Παρασκευαστής

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

Παραγωγός
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο 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.

Αρνητική στο χρωμόσωμα Philadelphia, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Β-πρόδρομη ΟΛΛ

Συνιστώμενη ημερήσια δόση βάσει του βάρους του ασθενούς. Ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω λαμβάνουν σταθερή δόση, ενώ για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg η δόση υπολογίζεται σε συνάρτηση με το εμβαδόν επιφανείας σώματος (ΕΕΣ) του ασθενούς.

Βάρος ασθενούς	Κύκλος 1			Επακόλουθοι κύκλοι	
	Ημέρες 1-7	Ημέρες 8-28	Ημέρες 29-42	Ημέρες 1-28	Ημέρες 29-42
45 kg και άνω (σταθερή δόση)	9 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	28 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	διάστημα 14 ημερών άνευ θεραπείας	28 mcg/ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης	διάστημα 14 ημερών άνευ θεραπείας
Κάτω των 45 kg (δόση βασισμένη στο ΕΕΣ)	5 mcg/m ² /ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης (να μην υπερβαίνει τα 9 mcg/ημέρα)	15 mcg/m ² /ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης (να μην υπερβαίνει τα 28 mcg/ημέρα)		15 mcg/m ² /ημέρα μέσω συνεχούς έγχυσης (να μην υπερβαίνει τα 28 mcg/ημέρα)	

Θετική για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) Β-πρόδρομη ΟΛΛ

Η συνιστώμενη δόση του BLINCYTO κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας των 4 εβδομάδων είναι 28 mcg/ημέρα.

Ο όγκος έναρξης (270 ml) είναι μεγαλύτερος από τον όγκο που χορηγείται στον ασθενή (240 ml) ώστε να συνυπολογιστεί η πλήρωση του ενδοφλέβιου καθετήρα και να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής θα λάβει την πλήρη δόση του BLINCYTO.

Πραγματοποιείτε έγχυση του διαλύματος BLINCYTO σύμφωνα με τις οδηγίες της φαρμακευτικής ετικέτας του προετοιμασμένου σάκου χρησιμοποιώντας έναν από τους παρακάτω σταθερούς ρυθμούς 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 το χρόνο έγχυσης του BLINCYTO και εντοπίστε τις κατάλληλες οδηγίες προετοιμασίας της δόσης στο σχετικό πίνακα παρακάτω. Ο πίνακας 1 παρέχει οδηγίες για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω, ενώ ο πίνακας 2 και ο πίνακας 3 παρέχουν οδηγίες για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg. Ακολουθήστε τα βήματα για την ανασύσταση του BLINCYTO και την προετοιμασία του σάκου έγχυσης που αναφέρονται λεπτομερώς στον πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 1. Για ασθενείς με βάρος 45 kg και άνω: όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διαλύματος (σταθεροποιητικού) και ανασυσταθέντος BLINCYTO για προσθήκη στον σάκο έγχυσης

Προγεμισμένος σάκος που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)		250 ml (συνήθης όγκος υπερπλήρωσης 265 έως 275 ml)	
Διάλυμα (σταθεροποιητικό)		5,5 ml	
Δόση	Διάρκεια έγχυσης (ώρες)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Ανασυσταθέν BLINCYTO (αριθμός συσκευασιών)
9 mcg/ημέρα	24	10	0,83 ml (1)
	48	5	1,7 ml (1)
	72	3,3	2,5 ml (1)
	96	2,5	3,3 ml (2)
28 mcg/ημέρα	24	10	2,6 ml (1)
	48	5	5,2 ml (2)
	72	3,3	8 ml (3)
	96	2,5	10,7 ml (4)

Πίνακας 2. Για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg: όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διαλύματος (σταθεροποιητικού) και ανασυσταθέντος BLINCYTO για προσθήκη στον σάκο έγχυσης για δόση 5 mcg/m²/ημέρα

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (όγκος έναρξης)				250 ml (συνήθης όγκος υπερπλήρωσης 265 έως 275 ml)
Διάλυμα (σταθεροποιητικό)				5,5 ml
Δόση	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης	ΕΕΣ (m ²)	Ανασυσταθέν BLINCYTO (αριθμός συσκευασιών)
5 mcg/m²/ημέρα	24 ώρες	10 ml/ώρα	1,50 – 1,59	0,70 ml (1)
			1,40 – 1,49	0,66 ml (1)
			1,30 – 1,39	0,61 ml (1)
			1,20 – 1,29	0,56 ml (1)
			1,10 – 1,19	0,52 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,47 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,43 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,38 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,33 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,29 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,24 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,20 ml (1)
	48 ώρες	5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	1,4 ml (1)
			1,40 – 1,49	1,3 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,2 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,1 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,0 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,94 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,85 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,76 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,67 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,57 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,48 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,39 ml (1)
	72 ώρες	3,3 ml/ώρα	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	96 ώρες	2,5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	2,8 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,6 ml (1)
			1,30 – 1,39	2,4 ml (1)
			1,20 – 1,29	2,3 ml (1)
			1,10 – 1,19	2,1 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,9 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,7 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,5 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,3 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,2 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,97 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,78 ml (1)

Πίνακας 3. Για ασθενείς με βάρος κάτω των 45 kg: όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διαλύματος (σταθεροποιητικού) και ανασυσταθέντος BLINCYTO για προσθήκη στο σάκο έγχυσης για δόση 15 mcg/m²/ημέρα

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (όγκος έναρξης)				250 ml (συνήθης όγκος υπερπλήρωσης 265 έως 275 ml)
Διάλυμα (σταθεροποιητικό)				5,5 ml
Δόση	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης	ΕΕΣ (m ²)	Ανασυσταθέν BLINCYTO (αριθμός συσκευασιών)
15 mcg/m²/ημέρα	24 ώρες	10 ml/ώρα	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,00 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	48 ώρες	5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	4,2 ml (2)
			1,40 – 1,49	3,9 ml (2)
			1,30 – 1,39	3,7 ml (2)
			1,20 – 1,29	3,4 ml (2)
			1,10 – 1,19	3,1 ml (2)
			1,00 – 1,09	2,8 ml (1)
			0,90 – 0,99	2,6 ml (1)
			0,80 – 0,89	2,3 ml (1)
			0,70 – 0,79	2,0 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,7 ml (1)
			0,50 – 0,59	1,4 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,2 ml (1)
	72 ώρες	3,3 ml/ώρα	1,50 – 1,59	6,3 ml (3)
			1,40 – 1,49	5,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	5,5 ml (2)
			1,20 – 1,29	5,1 ml (2)
			1,10 – 1,19	4,7 ml (2)
			1,00 – 1,09	4,2 ml (2)
			0,90 – 0,99	3,8 ml (2)
			0,80 – 0,89	3,4 ml (2)
			0,70 – 0,79	3,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	2,6 ml (1)
			0,50 – 0,59	2,2 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,8 ml (1)
	96 ώρες	2,5 ml/ώρα	1,50 – 1,59	8,4 ml (3)
			1,40 – 1,49	7,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	7,3 ml (3)
			1,20 – 1,29	6,8 ml (3)
			1,10 – 1,19	6,2 ml (3)
			1,00 – 1,09	5,7 ml (3)
			0,90 – 0,99	5,1 ml (2)
			0,80 – 0,89	4,6 ml (2)
			0,70 – 0,79	4,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	3,4 ml (2)
			0,50 – 0,59	2,9 ml (2)
			0,40 – 0,49	2,3 ml (1)

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.

Ανασύσταση και προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση BLINCYTO με τη χρήση ενός προγεμισμένου σάκου έγχυσης με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

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 (σταθεροποιητικό) στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με απαλές κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα (σταθεροποιητικό).
3. 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 το περιεχόμενο 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 κόνι 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 διάλυμα που προκύπτει 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 το ανασυσταθέν BLINCYTO στο σάκο έγχυσης (ανατρέξτε στον πίνακα 1 και τον πίνακα 3 για το συγκεκριμένο όγκο ανασυσταθέντος BLINCYTO). Αναμίξτε με απαλές κινήσεις το περιεχόμενο 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 της γραμμής έγχυσης ή του ενδοφλέβιου καθετήρα του BLINCYTO, ειδικά όταν αλλάζετε τους σάκους έγχυσης. Η έκπλυση κατά την αλλαγή των σάκων ή κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης μπορεί να οδηγήσει σε υπέρβαση της δοσολογίας και επακόλουθες επιπλοκές. Όταν χορηγείται μέσω πολυαυλικού φλεβικού καθετήρα, το BLINCYTO θα πρέπει να εγχέεται μέσω ενός αυλού που χρησιμοποιείται αποκλειστικά για αυτόν το 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 αποστείρωση.

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 $\leq 27^\circ\text{C}$.

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 $\leq 27^\circ\text{C}$.

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.