

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 38,5 Mikrogramm Blinatumomab.

Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke führt zu einer finalen Blinatumomab-Konzentration von 12,5 Mikrogramm/ml.

Blinatumomab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.

BLINCYTO Pulver (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats): Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Lösung (Stabilisator): Farblose bis leicht gelbliche, klare Lösung mit einem pH-Wert von 7,0.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.

Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des Zentralnervensystems (ZNS, siehe Abschnitt 4.4) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens 2 Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden.

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z.B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird), wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.

### Dosierung

Patienten können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 4 Wochen. Die Behandlungszyklen werden durch ein zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh\*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg):

Zyklus 1		zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall (Tage 29 - 42)	Zyklus 2 und folgende Zyklen (Tage 1 - 28)
Initialdosis Tage 1 - 7	Folgedosen Tage 8 - 28		
9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion		28 µg/Tag als Dauerinfusion

### *Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung*

Dexamethason 20 mg intravenös sollte 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z.B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.

Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.

### *Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumorlast*

Patienten mit  $\geq 50$  % leukämischer Blasten oder  $> 15.000$ /Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).

### *Dosisanpassungen*

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohliche (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4): Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einem unerwünschten Ereignis nicht länger als 7 Tage andauert, ist dieser Zyklus bis zum Erreichen von insgesamt 28 Infusionstagen, einschließlich der Tage vor und nach der Unterbrechung dieses Zyklus, fortzusetzen. Wenn eine Unterbrechung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses länger als 7 Tage andauert, ist mit einem neuen Zyklus zu beginnen. Falls die Toxizität länger als 14 Tage bis zum Abklingen andauert, ist die BLINCYTO-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der untenstehenden Tabelle anderweitig beschrieben.

<b>Toxizität</b>	<b>Grad*</b>	<b>Maßnahme</b>
Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom	Grad 3	BLINCYTO bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
	Grad 3	BLINCYTO für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Zur Wiederaufnahme mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Danach Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Falls die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder falls die Toxizität länger als 7 Tage bis zur Erholung benötigt, BLINCYTO dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Erhöhte Leberenzyme	Grad 3	Falls klinisch relevant, BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.

\*Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.  
Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.

### Besondere Populationen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von  $\geq 65$  Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren vor.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

#### *Leberfunktionsstörung*

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass keine Auswirkung der Leberfunktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis

nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO bei Kindern und Jugendlichen wurden bisher noch nicht nachgewiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zu einer Dosierung gegeben werden.

### Art der Anwendung

**Wichtiger Hinweis: Infusionsschläuche nicht bei gelegter Infusion durchspülen, da dies eine versehentliche Bolus-Anwendung von BLINCYTO für den Patienten verursacht. BLINCYTO sollte über einen dafür bestimmten Infusionsschlauch infundiert werden.**

Hinweise zu Handhabung und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die BLINCYTO-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Die BLINCYTO-Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionsschlauches erfolgen, der einen sterilen, nicht-pyrogenen In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält.

Eine therapeutische Dosis von 9 µg/Tag oder 28 µg/Tag sollte dem Patienten durch Infusion von insgesamt 240 ml BLINCYTO Infusionslösung mit einer von 4 konstanten Infusionsraten und den damit zusammenhängenden Infusionsdauern appliziert werden:

- Infusionsrate von 10 ml/h über eine Dauer von 24 Stunden
- Infusionsrate von 5 ml/h über eine Dauer von 48 Stunden
- Infusionsrate von 3,3 ml/h über eine Dauer von 72 Stunden
- Infusionsrate von 2,5 ml/h über eine Dauer von 96 Stunden

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des anzuwendenden BLINCYTO ändert sich nicht.

### *Wechsel von Infusionsbeuteln*

Der Infusionsbeutel muss von medizinischem Fachpersonal aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden gewechselt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet. Neurologische Ereignisse vom Grad 3 (CTCAE Version 4.0) oder höher (schwer oder

lebensbedrohlich) nach Beginn der Blinatumomab-Behandlung schlossen Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung und Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen ein.

Die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung mit Blinatumomab bis zum Auftreten eines neurologischen Ereignisses betrug 9 Tage. Die Mehrheit der Ereignisse verschwand nach Unterbrechung der Behandlung.

Bei älteren Patienten trat eine höhere Rate von neurologischen Toxizitäten auf, einschließlich kognitiver Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit.

Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte an neurologischen Zeichen und Symptomen (wie Schwindel, Hypoästhesie, Hyporeflexie, Tremor, Dysästhesie, Parästhesie, Gedächtnisstörungen) zeigten eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen (wie Tremor, Schwindel, Verwirrtheit, Enzephalopathie und Ataxie). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines neurologischen Ereignisses betrug bei diesen Patienten 12 Tage.

Es gibt begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS; z. B. Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Morbus Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom, Psychose), da diese aus den klinischen Studien ausgeschlossen waren. Möglicherweise besteht für diese Population ein höheres Risiko für neurologische Ereignisse. Der mögliche Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen das Risiko von neurologischen Ereignissen abgewogen werden und die Anwendung von BLINCYTO sollte bei diesen Patienten mit erhöhter Vorsicht durchgeführt werden.

Es gibt begrenzte Erfahrungen mit Blinatumomab bei Patienten mit nachgewiesener, aktiver ALL im ZNS oder im Liquor (cerebrospinal fluid, CSF). Allerdings wurden Patienten nach Beseitigung von Blasten im Liquor mit einer gegen das ZNS gerichteten Therapie (wie z. B. einer intrathekalen Chemotherapie) in klinischen Studien mit Blinatumomab behandelt. Aus diesem Grund kann mit einer BLINCYTO-Behandlung begonnen werden, sobald der Liquor blastenfrei ist.

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z. B. Schreibtest). Das Management dieser Anzeichen und Symptome bis zu ihrem Verschwinden kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Im Falle eines Krampfanfalls wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z. B. Levetiracetam, empfohlen.

### Infektionen

Bei Patienten, die Blinatumomab erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis, Pneumonie, Bakteriämie, opportunistische Infektionen und Infektionen an der Katheter-Eintrittsstelle beobachtet, von denen einige lebensbedrohlich oder tödlich waren. Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 2 zu Beginn der Therapie zeigten eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG Performance-Status von < 2. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten mit einer aktiven unkontrollierten Infektion vor.

Patienten, die BLINCYTO erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden. Das Management von Infektionen kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

### Zytokinfreisetzungssyndrom und Infusionsreaktionen

Bei Patienten, die BLINCYTO erhielten, wurde über ein Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) berichtet, welches lebensbedrohlich oder tödlich (Grad  $\geq 4$ ) sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die Anzeichen und Symptome von CRS sein könnten, schlossen Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie, erhöhtes Gesamtbilirubin und Übelkeit ein. Diese Ereignisse führten selten zum Absetzen von BLINCYTO. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines CRS betrug 2 Tage. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden.

Disseminierte intravaskuläre Koagulation (disseminated intravascular coagulation, DIC) und Kapillarleck-Syndrom (capillary leak syndrome, CLS, z. B. Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration) waren häufig mit CRS assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Kapillarleck-Syndrom müssen unverzüglich behandelt werden.

Über Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagenaktivierungs-Syndrom (haemophagocytic lymphohistocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS) wurde selten bei CRS berichtet.

Infusionsreaktionen können klinisch nicht von der Manifestation eines CRS zu unterscheiden sein (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusionsreaktionen traten generell schnell innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Allerdings berichteten einige Patienten über ein verzögertes Einsetzen von Infusionsreaktionen oder in späteren Zyklen einsetzendes Auftreten. Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder den Abbruch von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom (TLS), das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann (Grad  $\geq 4$ ), wurde bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten.

Es sollten geeignete prophylaktische Maßnahmen, einschließlich einer aggressiven Hydratation und einer Therapie zur Reduktion der Harnsäure (wie Allopurinol oder Rasburicase) zur Vermeidung und Behandlung von TLS während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Leukozytose oder einer hohen Tumorlast, ergriffen werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden. In klinischen Studien zeigten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Inzidenz an TLS im Vergleich zu Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung oder normaler Nierenfunktion. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder den Abbruch von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Neutropenie und febrile Neutropenie

Neutropenie und febrile Neutropenie, einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden bei Patienten beobachtet, die BLINCYTO erhielten. Laborparameter (einschließlich aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

#### Erhöhte Leberenzyme

Die Behandlung mit BLINCYTO war mit vorübergehenden Erhöhungen der Leberenzyme verbunden. Die Mehrheit der Ereignisse wurde innerhalb der ersten Woche nach Behandlungsbeginn beobachtet und erforderte weder die Unterbrechung noch das Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.8).

Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Veränderungen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT), im Sinne einer Leukenzephalopathie wurden bei Patienten beobachtet, die mit BLINCYTO behandelt wurden, insbesondere bei Patienten, die vorher einer kranialen Bestrahlung und einer anti-leukämischen Chemotherapie (einschließlich systemischem Hochdosis-Methotrexat oder intrathekalem Cytarabin) unterzogen wurden. Die klinische Signifikanz dieser Änderungen in der Bildgebung ist unbekannt.

Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse ist die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen, siehe Abschnitt 4.8.

#### Impfungen

Die Sicherheit von Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der BLINCYTO-Therapie wurde nicht untersucht. Die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird für mindestens zwei Wochen vor dem Beginn der BLINCYTO-Behandlung, während der Behandlung und bis zur Erholung der B-Lymphozyten auf normale Werte nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

Aufgrund der Möglichkeit eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft, sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.6).

#### Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit BLINCYTO eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Medikationsfehler

Medikationsfehler wurden während der BLINCYTO-Behandlung beobachtet. Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung (einschließlich Rekonstitution und Verdünnung) und Anwendung strikt eingehalten werden, um Medikationsfehler (einschließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel liefert weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium innerhalb einer 24-Stunden-Infusion, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ergebnisse aus *in vitro*-Untersuchungen mit humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass Blinatumomab die CYP450-Enzym-Aktivitäten nicht beeinträchtigt hat.

Der Beginn der BLINCYTO-Behandlung führt in den ersten Tagen der Behandlung zur vorübergehenden Ausschüttung von Zytokinen, die die CYP450-Enzyme unterdrücken könnten.



Patienten, die Arzneimittel erhalten, die CYP450- und Transporter-Substrate mit einer eingeschränkten therapeutischen Breite sind, sollten in dieser Zeit bezüglich unerwünschter Wirkungen (z. B. Warfarin) oder Wirkstoffkonzentrationen (z. B. Cyclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte nach Bedarf angepasst werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Blinatumomab durchgeführt. In einer embryo-fötalen toxikologischen Entwicklungsstudie bei Mäusen passierte das murine Surrogatmolekül die Plazenta und induzierte keine embryonale Toxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Der erwartete Abbau von B- und T-Zellen wurde bei trächtigen Mäusen beobachtet aber die hämatologischen Wirkungen wurden bei Föten nicht untersucht.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Blinatumomab bei Schwangeren vor.

Blinatumomab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels ein Abbau von B-Lymphozyten beim Neugeborenen erwartet werden. Somit sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.4).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Blinatumomab oder Metabolite in die Muttermilch übergehen. Basierend auf seinen pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Daher ist das Stillen während und für mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab als Vorsichtsmaßnahme kontraindiziert.

##### Fertilität

Es wurden keine Studien bezüglich der Auswirkungen von Blinatumomab auf die Fertilität durchgeführt. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane der Maus in 13-wöchigen Toxizitätsstudien mit den murinen Surrogatmolekülen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Blinatumomab hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Verwirrung und Desorientierung, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, ein Risiko für Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund des Potentials für neurologische Ereignisse, sollten Patienten, die Blinatumomab erhalten, während der Anwendung von Blinatumomab davon absehen zu fahren und sich an gefährlichen Beschäftigungen oder Aktivitäten, wie beispielsweise dem Fahren oder dem Bedienen von schweren oder potentiell gefährlichen Maschinen, zu beteiligen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass neurologische Ereignisse bei ihnen auftreten können.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unerwünschten Wirkungen, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, wurden in der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) identifiziert.

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen, die während der Blinatumomab-Behandlung auftreten können, schließen ein: Infektionen (31,7 %), neurologische Ereignisse (16,4 %), Neutropenie/febrile Neutropenie (15,3 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (0,5 %) und Tumorlyse-Syndrom (0,5 %).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren: infusionsbedingte Reaktionen (67,2 %), Infektionen (63,0 %), Fieber (59,8 %), Kopfschmerzen (34,4 %), febrile Neutropenie (28 %), periphere Ödeme (25,9 %), Übelkeit (24,3 %), Hypokaliämie (23,8 %), Verstopfung (20,6 %), Anämie (20,1 %), Husten (18,5 %), Diarrhö (18,0 %), Tremor (17,5 %), Neutropenie (17,5 %), Bauchschmerzen (16,9 %), Schlaflosigkeit (15,3 %), Fatigue (15,3 %) und Schüttelfrost (15,3 %).

### Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind entsprechend der rohen Inzidenzrate, die für jede unerwünschte Wirkung in der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) berichtet wurde, dargestellt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	bakterielle Infektionen <sup>a, b</sup> Pilzinfektionen <sup>a, b</sup> virale Infektionen <sup>a, b</sup> andere pathogene Infektionen <sup>b</sup>	Sepsis Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	febrile Neutropenie Anämie Neutropenie Thrombozytopenie Leukopenie	Leukozytose Lymphopenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokinfreisetzungssyndrom <sup>a</sup>	Zytokinsturm Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hypomagnesiämie Hyperglykämie verminderter Appetit	Hypophosphatämie Hypoalbuminämie Tumorlyse-Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit <sup>a</sup> Desorientierung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor <sup>a</sup> Schwindel	Enzephalopathie <sup>a</sup> Aphasie Parästhesie Krämpfe kognitive Störungen Gedächtnisstörungen	
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		Kapillarleck-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Verstopfung Diarrhö Bauchschmerzen Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen Gliederschmerzen Arthralgie Knochenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber periphere Ödeme Schüttelfrost Fatigue Brustschmerzen	Ödem	
Untersuchungen	erhöhte Alanin-Aminotransferase <sup>a</sup> erhöhte Aspartat-Aminotransferase <sup>a</sup>	erniedrigte Immunglobuline erhöhtes Bilirubin im Blut erhöhte Leberenzyme (Gammaglutamyl-Transferase)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	infusionsbedingte Reaktionen (und damit verbundene Symptome, einschließlich Keuchen, Hautrötung, Schwellung des Gesichts, Dyspnoe, Hypotonie und Hypertonie)		

<sup>a</sup> Zusätzliche Informationen stehen unter „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“ zur Verfügung

<sup>b</sup> MedDRA Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (MedDRA Version 16.1)

## Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

### *Neurologische Ereignisse*

In der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) erfuhren 51,9 % der Patienten eine oder mehrere neurologische unerwünschte Wirkungen (einschließlich psychiatrischer Erkrankungen), die primär das Zentralnervensystem betrafen. Neurologische unerwünschte Wirkungen, die schwerwiegend bzw. vom Grad  $\geq 3$  waren, wurden bei 16,4 % bzw. 12,7 % der Patienten beobachtet, wobei die häufigsten Enzephalopathie, Tremor und Verwirrtheit waren. Über Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang wurde berichtet, jedoch war die Mehrheit der neurologischen Ereignisse (74,5 %) klinisch reversibel und nach der Unterbrechung von BLINCYTO abgeklungen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von neurologischen Ereignissen lag bei 9 Tagen. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von neurologischen Ereignissen.

### *Infektionen*

Lebensbedrohliche oder tödliche (Grad  $\geq 4$ ) virale, bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit BLINCYTO behandelt wurden. Zusätzlich wurden Reaktivierungen von viralen Infektionen (z. B. Polyoma (BK)) beobachtet. Bei Patienten mit einem ECOG Performance-Status von 2 zu Therapiebeginn trat im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG Performance-Status von  $< 2$  eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen auf. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von Infektionen.

### *Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)*

In der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) wurde bei 0,5 % der Patienten über schwerwiegende CRS-Reaktionen mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 2 Tagen berichtet. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von CRS.

### *Erhöhte Leberenzyme*

In der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) wurde bei 27,5 % der Patienten über erhöhte Leberenzyme berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bzw. unerwünschte Wirkungen vom Grad  $\geq 3$  (wie erhöhte ALT, erhöhte AST und erhöhtes Bilirubin im Blut) wurden bei 2,1 % bzw. 15,3 % der Patienten beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses lag bei 3 Tagen nach Beginn der BLINCYTO-Therapie. Die Dauer von hepatischen unerwünschten Wirkungen war im Allgemeinen kurz und mit schneller Rückbildung, häufig unter fortlaufender, ununterbrochener BLINCYTO-Therapie. Siehe Abschnitt 4.4 für das klinische Management von erhöhten Leberenzymen.

### *Leukenzephalopathie einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie*

Es wurde über Leukenzephalopathie berichtet. Bei Patienten mit MRT/CT-Befunden des Gehirns, die einer Leukenzephalopathie entsprachen, traten gleichzeitig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Verwirrtheit, Tremor, kognitive Störungen, Enzephalopathie und Krämpfe, auf. Obgleich die Möglichkeit der Entstehung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) besteht, wurde kein Fall einer PML in der Zulassungsstudie berichtet.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor. BLINCYTO wurde bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL in einer Dosisesskalations-/Dosisfindungsstudie der Phase I/II untersucht. Bei einer Dosierung, die höher war als die empfohlene Dosierung bei erwachsenen Patienten, trat ein Fall einer tödlichen Herzinsuffizienz bei einem lebensbedrohlichen Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Tumorlyse-Syndrom auf, siehe Abschnitt 4.4.

### Andere besondere Populationen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren vor. Im Allgemeinen war die Sicherheit der Behandlung mit BLINCYTO zwischen älteren Patienten (Alter  $\geq 65$  Jahre) und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, vergleichbar. Jedoch können ältere Patienten anfälliger für schwerwiegende neurologische Ereignisse wie kognitive Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit sein.

Die Sicherheit von BLINCYTO wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

### Immunogenität

Weniger als 1,4 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden in der klinischen Zulassungsstudie (N = 189) positiv auf bindende und neutralisierende Antikörper gegen Blinatumomab getestet. Alle Patienten, die positiv auf bindende Antikörper getestet wurden, wurden ebenfalls positiv auf neutralisierende Antikörper gegen Blinatumomab getestet. Die Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab kann die Pharmakokinetik von Blinatumomab beeinflussen.

Kontaktieren Sie den Zulassungsinhaber zur Erörterung einer Antikörperbestimmung, wenn die Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab mit einer klinisch signifikanten Wirkung vermutet wird (Kontaktinformationen siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden Überdosierungen, einschließlich eines Patienten, der das 133 fache der empfohlenen therapeutischen Dosis von BLINCYTO innerhalb eines kurzen Zeitraumes erhalten hat, beobachtet. Überdosierungen führten zu unerwünschten Wirkungen, die konsistent mit den Wirkungen waren, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis beobachtet wurden. Diese schlossen Fieber, Tremor und Kopfschmerzen ein. Im Falle einer Überdosierung sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden und die Patienten überwacht werden. Die Re-Initiierung von BLINCYTO mit der richtigen therapeutischen Dosis sollte erwogen werden, wenn alle Toxizitäten abgeklungen sind und nicht früher als 12 Stunden nach der Unterbrechung der Infusion (siehe Abschnitt 4.2).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XC19.

#### Wirkmechanismus

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19 bindet, welches auf der Oberfläche von Zellen exprimiert wird, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Es aktiviert endogene T-Zellen durch Verbindung von CD3 im T-Zellrezeptor (TCR)-Komplex mit CD19 auf gutartigen und malignen B-Zellen. Die Antitumor-Aktivität der Blinatumomab-Immuntherapie ist nicht von T-Zellen mit einem spezifischen TCR oder von Peptidantigenen abhängig, die von Tumorzellen präsentiert werden. Sie ist aber polyklonaler Natur und unabhängig von Molekülen der humanen Leukozytenantigene (HLA) auf den Zielzellen. Blinatumomab vermittelt die Entstehung einer zytolytischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, so dass es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die sowohl proliferierende als auch ruhende Zielzellen zerstören. Blinatumomab wird mit der vorübergehenden Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, der Produktion von zytolytischen Proteinen, der Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und der Proliferation von T-Zellen in Verbindung gebracht und resultiert in der Elimination von CD19+-Zellen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurden übereinstimmende immun-pharmakodynamische Reaktionen bei untersuchten Patienten beobachtet. Während der intravenösen Dauerinfusion über 4 Wochen war das pharmakodynamische Ansprechen charakterisiert durch eine Aktivierung und eine initiale Umverteilung der T-Zellen, einen schnellen Abbau der peripheren B-Zellen und eine vorübergehende Zytokinerhöhung.

Die Umverteilung der peripheren T-Zellen (d. h. Adhäsion der T-Zellen an das Endothel der Blutgefäße und/oder Übertritt in das Gewebe) trat nach Beginn der Blinatumomab-Infusion oder nach Dosisescalation auf. Die T-Zellzahl nahm bei der Mehrheit der Patienten zunächst innerhalb von 1 bis 2 Tagen ab und kehrte dann innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf die Ausgangswerte zurück. Ein Anstieg der T-Zellzahl über den Ausgangswert (T-Zell-Expansion) wurde bei wenigen Patienten beobachtet.

Die periphere B-Zellzahl nahm bei der Mehrheit der Patienten während der Behandlung mit Dosierungen von  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  oder  $\geq 9 \mu\text{g}/\text{Tag}$  schnell auf einen nicht nachweisbaren Wert ab. Es wurde keine Erholung der peripheren B-Zellzahl innerhalb des zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitraums zwischen den Behandlungszyklen beobachtet. Eine unvollständige Abnahme von B-Zellen trat bei Dosierungen von  $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  und  $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  und bei einigen Patienten auf, die bei höheren Dosierungen kein Ansprechen zeigten.

Zytokine, einschließlich IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  wurden gemessen, wobei IL-6, IL-10 und IFN- $\gamma$  am stärksten erhöht waren. Eine vorübergehende Erhöhung von Zytokinen wurde in den ersten beiden Tagen nach Beginn der Blinatumomab-Infusion beobachtet. Die erhöhten Zytokinwerte kehrten innerhalb von 24 bis 48 Stunden während der Infusion auf die Ausgangswerte zurück. In nachfolgenden Behandlungszyklen trat eine Zytokinerrhöhung bei weniger Patienten und mit verminderter Intensität auf im Vergleich zu den anfänglichen 48 Stunden des ersten Behandlungszyklus.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt 225 Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL wurden innerhalb von klinischen Studien gegenüber BLINCYTO exponiert.

BLINCYTO wurde in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie der Phase II mit 189 Patienten untersucht. Einschließbare Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom negativer rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL (rezidiert mit einer ersten Remissionsdauer von  $\leq 12$  Monaten in der Salvage-Therapie, oder rezidiert oder refraktär nach der ersten Salvage-Therapie oder rezidiert innerhalb von 12 Monaten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) und wiesen  $\geq 10$  % Blasten im Knochenmark auf).

Die Patienten wurden mit einer vorgeschriebenen Liquor-Prophylaxe vorbehandelt, bei der es sich um ein intrathekales Regime innerhalb einer Woche vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung entsprechend der institutionellen oder nationalen Richtlinien handelte. BLINCYTO wurde als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Im ersten Zyklus war die Anfangsdosis  $9 \mu\text{g}/\text{Tag}$  für Woche 1, dann  $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$  für die verbleibenden 3 Wochen. Die Zieldosis von  $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$  wurde in Zyklus 2 und in allen folgenden Zyklen jeweils ab Tag 1 angewendet. Dosisanpassungen waren im Falle von unerwünschten Ereignissen möglich. Die behandelte Population schloss 189 Patienten ein, die mindestens eine Infusion mit BLINCYTO erhielten; die mittlere Anzahl an Zyklen pro Patient lag bei 1,6. Patienten, die auf BLINCYTO ansprachen aber später rezidierten, hatten die Möglichkeit, erneut mit BLINCYTO behandelt zu werden. Das mediane Alter der behandelten Patienten lag bei 39 Jahren (Bereich: 18 bis 79 Jahre, einschließlich 25 Patienten, die  $\geq 65$  Jahre alt waren), 64 von 189 (33,9 %) hatten sich einer HSZT unterzogen bevor sie BLINCYTO erhielten und 32 von 189 (16,9 %) hatten vorher mehr als 2 Salvage-Therapien erhalten.

Der primäre Endpunkt war die Rate kompletter Remission/kompletter Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CR/CRh\*) innerhalb von 2 Zyklen einer BLINCYTO-Behandlung. Einundachtzig (81) der 189 Patienten (42,9 %) erreichten CR/CRh\* innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen, wobei die Mehrzahl der Ansprechen (64 von 81) innerhalb eines Behandlungszyklus auftrat. Bei der älteren Population ( $\geq 65$  Jahre alt) erreichten 11 von 25 Patienten (44,0 %) eine CR/CRh\* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich der Sicherheit bei Älteren). Vier (4) Patienten erreichten eine CR während der Konsolidierungszyklen, was zu einer kumulativen CR-Rate von 35,4 % ( $67/189$ ; 95 % KI: 28,6 % - 42,7 %) führte. Zweiunddreißig (32) der 189 Patienten (17 %) erhielten in der durch BLINCYTO induzierten CR/CRh\* eine allogene HSZT (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten  $\geq 18$  Jahre alt mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)**

	<b>n (%)</b> <b>n = 189</b>	<b>95 % KI</b>
Komplette Remission (CR) <sup>1</sup> /Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh*) <sup>2</sup>	81 (42,9 %)	[35,7 % – 50,2 %]
CR	63 (33,3 %)	[26,7 % – 40,5 %]
CRh*	18 (9,5 %)	[5,7 % – 14,6 %]
Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark <sup>3</sup>	17 (9 %)	[5,3 % – 14,0 %]
Partielle Remission <sup>4</sup>	5 (2,6 %)	[0,9 % – 6,1 %]
Rezidiv-freies Überleben (relapse-free survival, RFS) für CR/CRh*	5,9 Monate	[4,8 bis 8,3 Monate]
Gesamtüberleben	6,1 Monate	[4,2 bis 7,5 Monate]
<sup>1.</sup> CR wurde definiert als $\leq 5$ % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und vollständige Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 100.000$ /Mikroliter und absolute Neutrophilenzahl [absolute neutrophil counts, ANC] $> 1.000$ /Mikroliter). <sup>2.</sup> CRh* wurde definiert als $\leq 5$ % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung und partielle Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $> 50.000$ /Mikroliter und ANC $> 500$ /Mikroliter). <sup>3.</sup> Blastenfreies, hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark wurde definiert als $\leq 5$ % Blasten im Knochenmark, keine Evidenz für eine Erkrankung, unzureichende Erholung der peripheren Blutwerte: Thrombozyten $\leq 50.000$ /Mikroliter und/oder ANC $\leq 500$ /Mikroliter. <sup>4.</sup> Partielle Remission wurde definiert als 6 % bis 25 % Blasten im Knochenmark mit einer mindestens 50 %igen Reduktion gegenüber dem Anfangswert.		

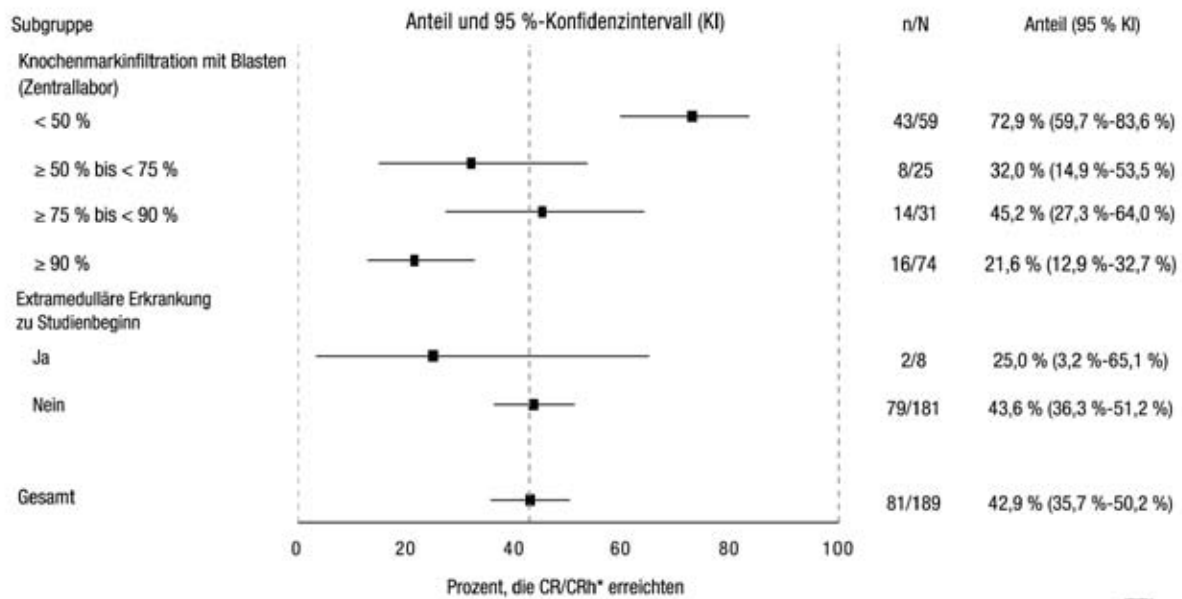
In einer präspezifizierten, explorativen Analyse erreichten 60 von 73 bezüglich minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) auswertbare Patienten mit CR/CRh\* (82,2 %) auch ein MRD-Ansprechen (definiert als MRD mit PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ).

Patienten mit vorheriger allogener HSZT hatten ähnliche Ansprechraten im Vergleich zu jenen ohne vorherige HSZT. Ältere Patienten hatten ähnliche Ansprechraten im Vergleich zu jüngeren Patienten und es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Remissionsraten basierend auf der Anzahl vorangegangener Salvage-Behandlungen beobachtet.

Bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung ohne Beteiligung des ZNS oder des Hodens (definiert mit mindestens einer Läsion  $\geq 1,5$  cm) zum Zeitpunkt des Screenings (N = 8/189) war die klinische Ansprechrate (25 % [95 % KI: 3,2-65,1]) niedriger als bei Patienten, die keine Anzeichen für eine extramedulläre Erkrankung hatten (N = 181, 43,6 % [95 % KI: 36,3-51,2]; siehe Abbildung 1).

Patienten mit der höchsten Tumorlast, gemessen am Anteil von Blasten im Knochenmark zu Beginn der Therapie ( $\geq 90$  %), hatten immer noch ein klinisch relevantes Ansprechen mit einer CR/CRh\*-Rate von 21,6 % (KI: 12,9-32,7; siehe Abbildung 1). Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ( $< 50$  %) sprachen am besten auf die Behandlung mit Blinatumomab mit einer CR/CRh\*-Rate von 72,9 % (KI: 59,7-83,6) an.

**Abbildung 1: Forest-Plot der CR/CRh\*-Rate während der ersten beiden Zyklen in Studie MT103-211 (Datensatz der Primäranalyse)**



In einer offenen, multizentrischen, Dosisescalationsstudie der Phase II mit 36 Patienten ( $\geq 18$  Jahre alt mit B-Vorläufer ALL, rezidiert mindestens nach Induktion und Konsolidierung oder mit refraktärer Erkrankung mit  $> 5\%$  Blasten im Knochenmark, ECOG Performance-Status  $\leq 2$ , einer Lebenserwartung von  $\geq 12$  Wochen, die keine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung, keine allogene HSZT innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung oder keine vorherige Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten) wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Blinatumomab untersucht. Fünfzehn (15) von 36 Patienten (41,7 %) hatten sich einer allogenen HSZT unterzogen, bevor sie BLINCYTO erhielten. Die Rate an CR/CRh\* lag bei 69,4 % (25 von 36 Patienten: 15 [41,7 %; 95 % KI: 25,5 % - 59,2 %] CR; 10 [27,8 %; 95 % KI: 14,2 % - 45,2 %] CRh\*). Bei der älteren Population ( $\geq 65$  Jahre alt) erreichten 4 von 5 Patienten (80,0 %) eine CR/CRh\* innerhalb von 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich der Sicherheit bei Älteren). Zweiundzwanzig (22) von 25 Patienten (88 %) mit hämatologisch kompletter Remission sprachen auch mit einer minimalen Resterkrankung (definiert als MRD mit PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ) an. Die mediane Remissionsdauer lag bei 8,9 Monaten und das mediane Rezidiv-freie Überleben (relapse-free survival, RFS) lag bei 7,6 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 9,8 Monaten.

Es liegen begrenzte Daten bei Patienten mit spätem Erstrezidiv einer B-Vorläufer ALL vor, das definiert ist als ein Rezidiv, das mehr als 12 Monate nach der ersten Remission oder mehr als 12 Monate nach HSZT in der ersten Remission auftritt. In klinischen Studien erreichten 88,9 % (8/9) der Patienten mit spätem Erstrezidiv, wie in den einzelnen Studien definiert, eine CR/CRh\* innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen, wobei 62,5 % (6/9) ein MRD-Ansprechen erreichten und 37,5 % (3/9) sich einer allogenen HSZT nach Blinatumomab-Behandlung unterzogen. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 17,7 Monate (KI: 3,1 - nicht bestimmbar).

### Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor, siehe Abschnitt 4.8.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BLINCYTO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 18 Jahre bei akuter lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).



Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Blinatumomab erscheint bei erwachsenen Patienten über einen Dosierungsbereich von 5 bis 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  (entspricht ca. 9-162  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) linear. Die „Steady-State“-Serumkonzentration ( $C_{ss}$ ) wurde nach intravenöser Dauerinfusion innerhalb eines Tages erreicht und blieb im Laufe der Zeit stabil. Die Zunahme der mittleren  $C_{ss}$ -Werte war ungefähr proportional zur Dosis im untersuchten Bereich. Bei einer klinischen Dosierung von 9  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  bzw. 28  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  zur Behandlung von rezidivierender/refraktärer ALL lag die mittlere (SD)  $C_{ss}$  bei 211 (258) pg/ml bzw. bei 621 (502) pg/ml.

### Verteilung

Das geschätzte mittlere (SD) Verteilungsvolumen, welches auf der terminalen Phase ( $V_z$ ) beruht, lag bei 4,52 (2,89) l bei intravenöser Dauerinfusion von Blinatumomab.

### Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Blinatumomab wurde nicht charakterisiert. Wie bei anderen Proteintherapeutika, wird erwartet, dass Blinatumomab über katabole Mechanismen in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

### Elimination

Die geschätzte mittlere (SD) systemische Clearance bei Patienten, die Blinatumomab in klinischen Studien erhielten, lag bei intravenöser Dauerinfusion bei 2,92 (2,83) l/h. Die mittlere (SD) Halbwertszeit lag bei 2,11 (1,42) Stunden. Eine vernachlässigbare Menge an Blinatumomab wurde bei den getesteten klinischen Dosen über den Urin ausgeschieden.

### Körpergewicht, Körperoberfläche, Geschlecht und Alter

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss demographischer Merkmale auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab zu untersuchen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Alter (18 bis 80 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht (44 bis 134 kg) und Körperoberfläche (1,39 bis 2,57) die Pharmakokinetik von Blinatumomab nicht beeinflussen. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Blinatumomab bei Erwachsenen vor, die weniger als 45 kg wiegen.

### Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Pharmakokinetische Analysen zeigten einen ungefähr 2-fachen Unterschied bei den mittleren Werten für die Blinatumomab-Clearance zwischen Patienten mit mäßiger renaler Dysfunktion und Patienten mit normaler Nierenfunktion. Allerdings wurde eine höhere Variabilität unter den Patienten festgestellt (CV % bis zu 95,6 %) und die Clearance-Werte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung lagen im Wesentlichen innerhalb des Bereiches, der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde. Es wird kein klinisch relevanter Einfluss der Nierenfunktion auf das klinische Ergebnis erwartet.

## Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Blinatumomab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. ALT- und AST-Werte zu Therapiebeginn wurden zur Beurteilung der Wirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Clearance von Blinatumomab verwendet. Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen ALT- oder AST-Werten und der Clearance von Blinatumomab gibt.

## Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxizitätsstudien, die mit wiederholten Gaben von Blinatumomab und murinen Surrogaten durchgeführt wurden, zeigten die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen (einschließlich der Freisetzung von Zytokinen, der Abnahme der Leukozytenwerte, des Abbaus von B-Zellen, der Abnahme von T-Zellen, der verminderten Zellularität des Lymphgewebes). Diese Änderungen waren nach Beendigung der Behandlung rückläufig.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Blinatumomab nicht durchgeführt. In einer Toxizitätsstudie zur embryo-fötalen Entwicklung bei Mäusen passierten die murinen Surrogate die Plazenta in begrenztem Umfang (fötal-maternales Konzentrationsverhältnis im Serum < 1 %) und führten zu keiner embryo-fötalen Toxizität oder Teratogenität. Die erwartete Abnahme von B- und T-Zellen wurde bei trächtigen Mäusen beobachtet, aber es wurden keine hämatologischen Wirkungen bei Föten untersucht. Es wurden keine Studien zur Erfassung behandlungsbedingter Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit murinen Surrogaten wurden keine Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Citronensäure-Monohydrat (E 330)  
Trehalose-Dihydrat  
Lysinhydrochlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

#### Lösung (Stabilisator)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)  
Lysinhydrochlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C oder für 4 Stunden bei oder unter 27 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verdünnt werden, es sei denn die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko für mikrobielle Kontaminationen aus. Falls nicht sofort verdünnt, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender.

#### Verdünnte Lösung (vorbereiteter Infusionsbeutel)

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage bei 2 °C – 8 °C bzw. für 96 Stunden bei oder unter 27 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der vorbereitete Infusionsbeutel sofort verwendet werden. Falls nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Verwendung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jede Packung mit BLINCYTO enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator):

- 38,5 Mikrogramm Blinatumomab-Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Elastomer-Gummi), einem Verschluss (Aluminium) und einem Flip-Off-Verschluss und
- 10 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Elastomer-Gummi), einem Verschluss (Aluminium) und einem Flip-Off-Verschluss.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Aseptische Vorbereitung

Eine aseptische Handhabung muss während der Vorbereitung der Infusion gewährleistet sein. Die Vorbereitung von BLINCYTO sollte:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal entsprechend der bewährten Verfahrensweisen unter besonderer Berücksichtigung der aseptischen Vorbereitung von parenteralen Arzneimitteln erfolgen.

- unter einer Laminar-Flow-Werkbank oder einer biologischen Sicherheitswerkbank unter Berücksichtigung der Standardvorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung von intravenösen Wirkstoffen erfolgen.

Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung, die in diesem Abschnitt erläutert werden, strikt befolgt werden, um Medikationsfehler (einschließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren.

#### Besondere Anweisungen, um die genaue Vorbereitung zu gewährleisten

- Eine Lösung (Stabilisator) wird in der BLINCYTO-Verpackung zur Verfügung gestellt und wird eingesetzt, um den vorgefüllten Infusionsbeutel zu beschichten, bevor rekonstituiertes BLINCYTO hinzugefügt wird. **Benutzen Sie diese Lösung (Stabilisator) nicht zur Rekonstitution des BLINCYTO Pulvers zur Herstellung eines Konzentrats.**
- Das Gesamtvolumen des rekonstituierten und verdünnten BLINCYTO wird größer sein, als das Volumen, das der Patient erhalten wird (240 ml). Dies dient dazu, den Verlust bei der Befüllung der intravenösen Infusionsschläuche auszugleichen und um sicherzustellen, dass der Patient die komplette Dosis von BLINCYTO erhält.
- Entfernen Sie die gesamte Luft aus dem Infusionsbeutel, während Sie diesen vorbereiten. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie eine ambulante Infusionspumpe verwenden.
- Verwenden Sie die spezifischen Volumina, die in den untenstehenden Rekonstitutions- und Verdünnungsanweisungen beschrieben sind, um Fehler bei der Kalkulation zu minimieren.

#### Andere Anweisungen

- BLINCYTO ist mit Infusionsbeuteln/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel.
- Spezifikationen der Pumpe: Die Infusionspumpe zur Anwendung von BLINCYTO-Infusionslösung sollte programmierbar, verriegelbar und mit einem Alarm ausgestattet sein. Es sollen keine Elastomerpumpen verwendet werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### Vorbereitung der Infusionslösung

Es gibt für jede Dosis und Infusionsdauer bestimmte Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung. Überprüfen Sie die verschriebene Dosis und Infusionsdauer von BLINCYTO und ermitteln Sie den zutreffenden, untenstehend gelisteten Abschnitt zur Vorbereitung der Dosis. Halten Sie sich an die Schritte zur Rekonstitution von BLINCYTO und Vorbereitung des Infusionsbeutels.

- a) für 9 µg/Tag über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert
- b) für 9 µg/Tag über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert
- c) für 9 µg/Tag über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert
- d) für 9 µg/Tag über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert
- e) für 28 µg/Tag über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert
- f) für 28 µg/Tag über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert
- g) für 28 µg/Tag über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert
- h) für 28 µg/Tag über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert

Stellen Sie vor der Vorbereitung sicher, dass die folgenden Verbrauchsmaterialien bereit liegen:

Dosis	Dauer der Infusion (h)	Infusionsrate (ml/h)	Anzahl der BLINCYTO-Packungen
9 µg/Tag	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/Tag	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Die folgenden Verbrauchsmaterialien sind **nicht** Teil der Packung, werden aber ebenfalls benötigt:

- Sterile Einweg-Spritzen zum Einmalgebrauch
- 21-23 Gauge Injektionsnadel(n) (empfohlen)
- Wasser für Injektionszwecke
- Infusionsbeutel mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung;
  - Verwenden Sie einen vorgefüllten 250 ml Infusionsbeutel, um die Anzahl von aseptischen Übertragungen zu minimieren. **BLINCYTO-Dosisberechnungen basieren auf einem üblichen Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  - Verwenden Sie nur Infusionsbeutel/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylvinylacetat (EVA).
- Intravenöse Infusionsschläuche aus Polyolefin, DEHP-freiem PVC oder EVA mit einem sterilen, nicht-pyrogenen 0,2 µm In-Line-Filter niedriger Protein-Bindungskapazität.
  - Stellen Sie sicher, dass die Schläuche mit der Infusionspumpe kompatibel sind.

a) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert wird*

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
  - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
  - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie aseptisch 0,83 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.

7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- b) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 1,7 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- c) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.

4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie aseptisch 2,5 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

d) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert wird.*

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Benutzen Sie 2 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
  - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
  - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie aseptisch 3,5 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,0 ml aus einer Durchstechflasche und die verbleibenden 1,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

e) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert wird*

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels

- vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 2,6 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

f) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert wird*

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Benutzen Sie 2 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
  - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
  - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie aseptisch 5,2 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,7 ml aus einer Durchstechflasche und die verbleibenden 2,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.



7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- g) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Benutzen Sie 3 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 8 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,8 ml aus den ersten 2 Durchstechflaschen und die verbleibenden 2,4 ml aus der dritten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- h) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Benutzen Sie 4 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

- **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
  - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 10,7 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (je 2,8 ml aus den ersten 3 Durchstechflaschen und die verbleibenden 2,3 ml aus der vierten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

Für Anweisungen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1047/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

· **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

· **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

## · **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO in jedem Mitgliedstaat mit der Nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikations-Medien, Verbreitungsmodalitäten sowie alle anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem BLINCYTO vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO verschreiben, abgeben und anwenden, mit folgenden Schulungsmaterialien versorgt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Schulungsmaterial für Apotheker
- Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten/Pflegepersonen
- Patienten-Erinnerungskarte

**Das Schulungsmaterial für Ärzte** sollte enthalten:

1. Die **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels** (Fachinformation)
2. Die **Anleitung für Ärzte** muss die folgenden Kernelemente enthalten:
  - Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
  - Informationen zur Behandlung mit BLINCYTO, Dosierung und Art der Anwendung, Dauer der Hospitalisierung, Unterbrechung und/oder zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung.

### Medikationsfehler

- Daten aus klinischen Studien, Ursachen für Medikationsfehler, Häufigkeit, Schweregrad und klinische Folgen.
- Erinnerung, den Patienten zu beraten, wie das Risiko von Medikationsfehlern während des Gebrauchs der Infusionspumpe zu reduzieren ist.

### Neurologische Ereignisse

- Daten aus klinischen Studien, Häufigkeit und Schweregrad (es wurden neurologische Toxizitäten Grad 3 und 4 beobachtet).
- Empfehlung, Patienten bezüglich Anzeichen und Symptome von Neurotoxizitäten zu überwachen.
- Management bei Neurotoxizitäten (einschließlich Dosisanpassung und Dosisunterbrechung).
- Empfehlung für Patienten, kein Fahrzeug zu führen, während sie BLINCYTO erhalten und den behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn sie neurologische Symptome zeigen.

**Das Schulungsmaterial für Apotheker** sollte enthalten:

1. Die **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels** (Fachinformation)
2. Die **Anleitung für Apotheker**, welche die folgenden Kernelemente enthält:
  - Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
  - Detaillierte Beschreibung der Rekonstitution und Vorbereitungsschritte für die BLINCYTO Infusionslösung zur intravenösen Anwendung unter aseptischen Bedingungen und unter Anwendung aseptischer Techniken.

**Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal** sollte enthalten:

1. Die **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels** (Fachinformation)
2. Die **Anleitung für das medizinische Fachpersonal**, einschließlich der folgenden Kernelemente:
  - Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
  - Beschreibung der Anwendung von BLINCYTO.

- Beschreibung der Überwachung der Patienten und Maßnahmen bezüglich früher Anzeichen und Symptome von neurologischen Ereignissen.
- Empfehlung für Patienten, kein Fahrzeug zu führen, während sie BLINCYTO erhalten und den behandelnden Arzt/das medizinische Fachpersonal sofort zu informieren, wenn sie neurologische Symptome zeigen.

**Das Schulungsmaterial für Patienten (einschließlich Pflegepersonen)** sollte enthalten:

1. Die **Anleitung für Patienten**, einschließlich der folgenden Kernelemente:
  - Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
  - Beschreibung der Handhabung der Anwendung von BLINCYTO, und wie das Risiko von Medikationsfehlern während des Gebrauchs der Infusionspumpe zu reduzieren ist.
  - Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und/oder Symptome von neurologischen Ereignissen und der Wichtigkeit, den behandelnden Arzt/das medizinische Fachpersonal sofort zu informieren, wenn neurologische Symptome auftreten.
  - Empfehlung für Patienten, kein Fahrzeug zu führen, während sie BLINCYTO erhalten.
2. Die **Packungsbeilage**

**Die Patienten-Erinnerungskarte** sollte enthalten:

- Ein Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das zu jeglichem Zeitpunkt - auch in Notfällen - Patienten behandelt, dass der Patient BLINCYTO erhält.
- Kontaktdaten des BLINCYTO-Verschreibers.
- Datum des Beginns der BLINCYTO-Behandlung.
- Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

· **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Studie 20150136: eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit, Anwendung und Behandlungspraxis von Blinatumomab*	Q4 2021

\*Das Studienprotokoll muss innerhalb von 2 Monaten nach der Genehmigung durch die EU Kommission erstellt und dem PRAC zur Durchsicht vorgestellt werden.

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (PAES): Studie 00103311 (TOWER): Eine Studie mit dem BITE-Antikörper Blinatumomab versus Standard of Care bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Q1 2017

· **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsländern umgesetzt werden müssen**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung  
Blinatumomab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 38,5 Mikrogramm Blinatumomab.  
Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 12,5 Mikrogramm/ml Blinatumomab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Citronensäure-Monohydrat (E 330), Trehalose-Dihydrat, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80 und Natriumhydroxid.  
Lösung (Stabilisator): Citronensäure-Monohydrat (E 330), Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche mit Pulver.  
1 Durchstechflasche mit Lösung (Stabilisator). Nur zum Beutel mit Natriumchlorid hinzufügen.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die rekonstituierte Lösung nicht schütteln.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Kühl lagern und transportieren.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1047/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BLINCYTO 38,5 µg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates  
Blinatumomab  
i.v. nach Rekonstitution und Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNG (STABILISATOR)

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösung (Stabilisator).  
BLINCYTO

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zum Beutel mit Natriumchlorid hinzufügen.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung** Blinatumomab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist BLINCYTO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO beachten?
3. Wie ist BLINCYTO anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BLINCYTO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist BLINCYTO und wofür wird es angewendet?**

Der wirksame Bestandteil in BLINCYTO ist Blinatumomab. Dieses gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antineoplastische Substanzen genannt werden und gegen Krebszellen gerichtet sind.

BLINCYTO wird bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie angewendet. Akute lymphatische Leukämie ist eine Krebsform des Blutes, bei der eine bestimmte Art von weißen Blutzellen, die „B-Lymphozyten“ genannt werden, unkontrolliert wächst. Dieses Arzneimittel wirkt, indem es Ihrem Immunsystem ermöglicht, diese abnormalen weißen Blutkrebszellen anzugreifen und zu vernichten.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO beachten?**

**BLINCYTO darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Blinatumomab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie BLINCYTO anwenden,** falls etwas davon auf Sie zutrifft. BLINCYTO ist möglicherweise nicht für Sie geeignet:

- wenn Sie jemals neurologische Probleme, wie zum Beispiel Zittern (oder Tremor), abnormale Gefühlsempfindungen, Krampfanfälle, Gedächtnisverlust, Verwirrung, Desorientierung, Verlust

des Gleichgewichtsinns oder Probleme beim Sprechen, hatten. Bitte teilen Sie es Ihrem Arzt mit, wenn Sie noch an aktiven neurologischen Problemen oder Erkrankungen leiden. Falls Ihre Leukämieerkrankung sich in Ihr Gehirn und/oder Rückenmark ausgebreitet hat, könnte Ihr Arzt zuerst diese behandeln müssen, bevor Sie mit der BLINCYTO-Behandlung beginnen können. Ihr Arzt wird Ihr Nervensystem untersuchen und Tests durchführen, bevor er entscheidet, ob Sie BLINCYTO erhalten sollten. Ihr Arzt wird während der Behandlung mit BLINCYTO unter Umständen besonders sorgfältig auf Sie achten müssen.

- wenn Sie eine akute Infektion haben.
- wenn Sie nach der früheren Anwendung von BLINCYTO jemals eine Infusionsreaktion erlitten haben. Symptome können Keuchen, Hautrötung, Schwellung des Gesichtes, Atembeschwerden, niedrigen oder hohen Blutdruck einschließen.
- wenn Sie glauben, dass Sie in naher Zukunft eine Impfung benötigen, einschließlich solcher, die für Reisen in andere Länder erforderlich sind. Manche Impfstoffe dürfen nicht innerhalb von zwei Wochen vor, zeitgleich zur oder in den Monaten nach Behandlung mit BLINCYTO angewendet werden. Ihr Arzt wird prüfen, ob Sie die Impfung erhalten sollen.

**Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal,** wenn bei Ihnen während der Anwendung von BLINCYTO eine der folgenden Reaktionen auftritt, da diese eventuell behandelt werden müssen und Ihre Dosis angepasst werden muss:

- wenn Sie Krampfanfälle, Schwierigkeiten beim Sprechen oder eine undeutliche Aussprache, Verwirrung und Desorientierung oder Verlust des Gleichgewichtsinns haben.
- wenn Sie Schüttelfrost oder Zittern entwickeln, oder ein Wärmegefühl auftritt; Sie sollten Ihre Temperatur messen, da Sie Fieber haben könnten – dies können Symptome einer Infektion sein.
- wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während Ihrer Infusion eine Reaktion entwickeln, die Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Übelkeit, Schwellung des Gesichtes, Probleme beim Atmen, Keuchen oder Hautausschlag einschließen kann.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie in Hinblick auf Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen überwachen.

**Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal,** wenn Sie während Sie BLINCYTO erhalten schwanger werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen über Vorsichtsmaßnahmen bei Impfungen Ihres Babys sprechen.

Vor jedem Infusionszyklus mit BLINCYTO werden Sie Arzneimittel erhalten, die helfen, eine möglicherweise lebensbedrohliche Komplikation zu verringern, die als Tumorlyse-Syndrom bekannt ist und die durch chemische Störungen im Blut nach Zerfall der untergehenden Krebszellen verursacht wird. Ebenfalls könnten Ihnen auch Arzneimittel zur Senkung von Fieber gegeben werden.

Unter Umständen wird bei Ihnen während der Behandlung, insbesondere in den ersten paar Tagen nach Beginn der Behandlung ein schwerer Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen (Neutropenie), ein schwerer Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen mit Fieber (febrile Neutropenie), erhöhte Leberenzyme oder erhöhte Harnsäurewerte auftreten. Ihr Arzt wird während der Behandlung mit BLINCYTO regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Blutwerte zu überwachen.

### **Kinder und Jugendliche**

BLINCYTO darf nicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren angewendet werden.

### **Anwendung von BLINCYTO zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind, stillen, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

### Verhütung

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und für mindestens 48 Stunden nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über geeignete Verhütungsmethoden.

### Schwangerschaft

Die Wirkung von BLINCYTO bei Schwangeren ist nicht bekannt. Ausgehend von seinem Wirkmechanismus könnte BLINCYTO aber Ihr ungeborenes Baby schädigen. Sie sollten BLINCYTO nicht während einer Schwangerschaft anwenden, außer Ihr Arzt ist der Meinung, dass es die beste Medizin für Sie ist.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung mit BLINCYTO schwanger werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen über Vorsichtsmaßnahmen bei Impfungen Ihres Baby sprechen.

### Stillen

Sie dürfen während und für mindestens 48 Stunden nach Ihrer letzten Behandlung nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob BLINCYTO in die Muttermilch übergeht, aber ein Risiko für das gestillte Baby kann nicht ausgeschlossen werden.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen nicht am Verkehr teilnehmen, schwere Maschinen bedienen oder an gefährlichen Aktivitäten teilnehmen, während Sie mit BLINCYTO behandelt werden. BLINCYTO kann neurologische Beschwerden wie Schwindel, Krampfanfälle, Verwirrung, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen auslösen.

## **BLINCYTO enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist BLINCYTO anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie BLINCYTO angewendet wird**

BLINCYTO wird Ihnen mittels einer Infusionspumpe dauerhaft für 4 Wochen über eine Vene (intravenös) gegeben (dies entspricht 1 Behandlungszyklus). Danach werden Sie eine zweiwöchige Pause haben, in der Sie keine Infusion erhalten. Während jeder Ihrer Behandlungszyklen wird Ihr Infusionskatheter zu jedem Zeitpunkt bei Ihnen angeschlossen sein.

BLINCYTO wird normalerweise in 2 Behandlungszyklen angewendet. Wenn Sie nach den ersten 2 Zyklen auf die BLINCYTO-Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt entscheiden, dass Sie bis zu



3 zusätzliche Behandlungszyklen erhalten. Die Anzahl der Behandlungszyklen, die Sie erhalten, hängt davon ab, wie Sie BLINCYTO vertragen und wie Sie darauf ansprechen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie lange Ihre Behandlung dauern wird. Ihre Behandlung kann auch, abhängig davon, wie Sie BLINCYTO vertragen, unterbrochen werden.

Es wird empfohlen, dass Sie die Behandlung in den ersten 9 Tagen in einem Krankenhaus bzw. einer Klinik unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes oder medizinischen Fachpersonals erhalten. Wenn Sie neurologische Probleme haben oder hatten, wird empfohlen, dass Sie die ersten 14 Tage der Behandlung in einem Krankenhaus bzw. einer Klinik erhalten. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie die Behandlung nach Ihrem anfänglichen Krankenhausaufenthalt zu Hause fortsetzen können. Die Behandlung kann einen Beutelwechsel durch medizinisches Fachpersonal einschließen.

Ihr Arzt wird festlegen, wann Ihr BLINCYTO-Infusionsbeutel gewechselt wird. Dies kann zwischen täglich und bis zu alle vier Tage variieren. Die Infusionsrate kann, je nachdem wie häufig der Beutel gewechselt wird, schneller oder langsamer sein.

### **Ihr erster Zyklus**

Die empfohlene Anfangsdosis Ihres ersten Zyklus beträgt 9 Mikrogramm pro Tag für 1 Woche. Ihr Arzt kann entscheiden, die Dosis danach auf 28 Mikrogramm pro Tag in Woche 2, 3 und 4 Ihrer Behandlung zu erhöhen.

### **Ihre nächsten Zyklen**

Wenn Ihr Arzt festlegt, dass Sie weitere BLINCYTO-Zyklen erhalten sollen, wird Ihre Pumpe so eingestellt, dass Sie eine Dosis von 28 Mikrogramm pro Tag infundiert bekommen.

### **Arzneimittel, die Sie vor jedem BLINCYTO-Zyklus erhalten**

Vor Ihrer BLINCYTO-Behandlung werden Sie andere Arzneimittel erhalten (Prämedikation), um Infusionsreaktionen und andere mögliche Nebenwirkungen zu vermindern. Diese können Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) beinhalten.

### **Infusionskatheter**

Wenn Sie einen Infusionskatheter haben, ist es sehr wichtig, dass Sie den Bereich um den Katheter herum sauber halten, da Sie ansonsten eine Infektion bekommen könnten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie den Bereich um den Katheter pflegen können.

### **Infusionspumpe und intravenöse Schläuche**

**Verstellen Sie nicht die Einstellungen Ihrer Pumpe**, selbst dann nicht, wenn ein Problem auftritt oder der Alarm Ihrer Pumpe ertönt. Jede Änderung der Einstellungen der Pumpe kann zu einer zu hohen oder zu niedrigen Dosis führen.

Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn:

- ein Problem mit Ihrer Pumpe auftritt oder der Alarm Ihrer Pumpe ertönt.
- Sie denken, dass Sie mehr BLINCYTO erhalten haben als Sie sollten, zum Beispiel, wenn der Infusionsbeutel vor dem geplanten Beutelwechsel leer wird.
- die Infusionspumpe unerwartet stoppt. Versuchen Sie nicht, Ihre Pumpe erneut zu starten. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre nächste BLINCYTO-Dosis erhalten werden.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen erklären, wie Sie Ihre täglichen Aktivitäten mit der Infusionspumpe durchführen können. Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

**Teilen Sie Ihrem Arzt umgehend mit**, wenn Sie einer der folgenden oder eine Kombination der folgenden Nebenwirkungen haben:

- Schüttelfrost, Frösteln, Fieber, schneller Herzschlag, erniedrigter Blutdruck, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Husten, Atembeschwerden, Verwirrtheit, Rötungen, Schwellung des betroffenen Bereiches oder Ausfluss im betroffenen Bereich bzw. im Bereich des Infusionskatheters – dies können Zeichen einer Infektion sein.
- Neurologische Ereignisse: Zittern (oder Tremor), Verwirrtheit, Störungen der Hirnfunktion (Enzephalopathie), Schwierigkeiten beim Sprechen (Aphasie), Krampfanfälle (Konvulsion).
- Fieber, Schwellung, Schüttelfrost, erniedrigter oder erhöhter Blutdruck und Flüssigkeit in der Lunge, was gravierend werden kann – dies können Zeichen des so genannten Zytokinfreisetzungssyndroms sein.

Die Behandlung mit BLINCYTO kann eine Erniedrigung der Werte von bestimmten weißen Blutzellen mit oder ohne Fieber verursachen (febrile Neutropenie oder Neutropenie) oder kann zu erhöhten Blutwerten von Kalium, Harnsäure und Phosphat und erniedrigten Kalziumwerten im Blut (Tumorlyse-Syndrom) führen. Ihr Arzt wird während der Behandlung mit BLINCYTO regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen.

Andere Nebenwirkungen schließen ein:

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

- Infektionen des Blutes, einschließlich Bakterien, Pilze, Viren oder andere Infektionstypen
- Erniedrigte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen mit oder ohne Fieber ((febrile) Neutropenie, Leukopenie), erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen, erniedrigte Anzahl an Blutplättchen
- Fieber, Schwellung, Schüttelfrost, erniedrigter oder erhöhter Blutdruck und Flüssigkeit in den Lungen, was gravierend werden kann (Zytokinfreisetzungssyndrom)
- Niedrige Kaliumwerte im Blut, niedrige Magnesiumwerte im Blut, hohe Blutzuckerwerte, verminderter Appetit
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen, Zittern (oder Tremor), Schwindel
- Niedriger Blutdruck
- Husten
- Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen, Hautausschlag
- Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, schmerzhaft angeschwollene Gelenke, Knochenschmerzen
- Fieber (Pyrexie), Schwellung von Händen, Knöcheln oder Füßen, Schüttelfrost, Erschöpfung, Brustschmerzen
- Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST)
- Infusionsbedingte Reaktionen, die Keuchen, Erröten, Schwellung des Gesichtes, Atembeschwerden, niedrigen Blutdruck und hohen Blutdruck einschließen können.

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Schwerwiegende Infektionen, die zu Organversagen oder Schock führen oder tödlich enden können (Sepsis)
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, erniedrigte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Lymphopenie)
- Fieber, Schwellung, Schüttelfrost, erniedrigter oder erhöhter Blutdruck und Flüssigkeit in den Lungen, was gravierend werden und tödlich enden kann (Zytokinsturm), allergische Reaktion
- Erniedrigte Phosphatwerte im Blut

- Erniedrigte Proteinwerte im Blut, die zu Wassereinlagerungen führen
- Komplikationen, die nach der Krebsbehandlung auftreten und zu erhöhten Kalium-, Harnsäure- und Phosphatwerten und zu erniedrigten Kalziumwerten im Blut führen (Tumorlyse-Syndrom)
- Verwirrung, Desorientierung
- Störungen der Hirnfunktion (Enzephalopathie), wie Schwierigkeiten beim Sprechen (Aphasie), Kribbeln der Haut (Parästhesie), Krampfanfälle (Konvulsion), Schwierigkeiten beim Denken oder Gedanken zu verfolgen, Gedächtnisstörungen
- Schneller Herzschlag (Tachykardie)
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Hals, was zu Schluck- oder Atembeschwerden führen kann
- Niedrige Anzahl an Antikörpern, die „Immunglobuline“ genannt werden und die das Immunsystem dabei unterstützen, Infektionen zu bekämpfen (erniedrigte Anzahl an Immunglobulinen)
- Veränderungen der Blutwerte, einschließlich erhöhtem Bilirubin
- Erhöhte Leberenzymwerte (GGT)

**Seltene Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):

- Eine Erkrankung, die dazu führt, dass Flüssigkeit aus den kleinen Blutgefäßen in den Körper austritt (Kapillarleck-Syndrom)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist BLINCYTO aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ oder „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Ungeöffnete Durchstechflaschen:

- Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### Rekonstituierte Lösung (BLINCYTO-Lösung):

- Wenn gekühlt gelagert, muss die rekonstituierte Lösung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Alternativ können die Durchstechflaschen für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 27 °C) gelagert werden.

### Verdünnte Lösung (vorbereiteter Infusionsbeutel)

Wenn Ihr Infusionsbeutel zu Hause gewechselt wird:

- Infusionsbeutel mit BLINCYTO-Infusionslösung werden in einer besonderen Verpackung mit Kühlkissen geliefert.
  - Öffnen Sie nicht das Paket.
  - Bewahren Sie das Paket bei Raumtemperatur auf (bis zu 27 °C).
  - Das Paket nicht kühlen oder einfrieren.
- Das Paket wird von Ihrem medizinischen Fachpersonal geöffnet und die Infusionsbeutel werden bis zur Infusion im Kühlschrank gelagert.

- Wenn gekühlt gelagert, müssen die Infusionsbeutel innerhalb von 10 Tagen nach der Vorbereitung verwendet werden.
- Sobald die Lösung Raumtemperatur (bis zu 27 °C) erreicht hat, muss die Lösung innerhalb von 96 Stunden infundiert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was BLINCYTO enthält

- Der Wirkstoff ist Blinatumomab. Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 38,5 Mikrogramm Blinatumomab. Die Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke führt zu einer finalen Blinatumomab-Konzentration von 12,5 Mikrogramm/ml.
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind Citronensäure-Monohydrat (E 330), Trehalose-Dihydrat, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80 und Natriumhydroxid.
- Die Lösung (Stabilisator) enthält Citronensäure-Monohydrat (E 330), Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie BLINCYTO aussieht und Inhalt der Packung

BLINCYTO ist ein Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Jede BLINCYTO-Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas mit einem weißen bis gebrochen weißen Pulver.
- 1 Durchstechflasche aus Glas mit einer farblosen bis leicht gelblichen, klaren Lösung.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Die BLINCYTO-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion mittels einer Infusionspumpe mit einer konstanten Flussrate über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden angewendet.

Die empfohlene Anfangsdosis von BLINCYTO im ersten Zyklus beträgt 9 µg/Tag in Woche 1 (die ersten 7 Tage) der Behandlung.

Die Dosis sollte ab Woche 2 bis Woche 4 des ersten Zyklus auf 28 µg/Tag erhöht werden. Alle nachfolgenden Zyklen sollten mit 28 µg/Tag über die gesamte 4-wöchige Behandlungszeit dosiert werden.

Eine therapeutische Dosis von 9 µg/Tag oder 28 µg/Tag sollte beim Patienten durch Infusion von insgesamt 240 ml BLINCYTO Infusionslösung mit einer von 4 konstanten Infusionsraten und damit zusammenhängenden Infusionsdauern angewendet werden:

- Infusionsrate von 10 ml/h über eine Dauer von 24 Stunden
- Infusionsrate von 5 ml/h über eine Dauer von 48 Stunden
- Infusionsrate von 3,3 ml/h über eine Dauer von 72 Stunden
- Infusionsrate von 2,5 ml/h über eine Dauer von 96 Stunden

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Abwägung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des angewendeten BLINCYTO ändert sich nicht.

#### Aseptische Vorbereitung

Eine aseptische Handhabung muss während der Vorbereitung der Infusion gewährleistet sein. Die Vorbereitung von BLINCYTO sollte:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal entsprechend der bewährten Verfahrensweisen unter besonderer Berücksichtigung der aseptischen Vorbereitung von parenteralen Arzneimitteln erfolgen.
- unter einer Laminar-Flow-Werkbank oder einer biologischen Sicherheitswerkbank unter Berücksichtigung der Standardvorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung von intravenösen Wirkstoffen erfolgen.

Es ist sehr wichtig, dass die Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung, die in diesem Abschnitt erläutert werden, strikt befolgt werden, um Medikationsfehler (einschließlich Unterdosierung und Überdosierung) zu minimieren.

#### Besondere Anweisungen, um die genaue Vorbereitung zu gewährleisten

- Eine Lösung (Stabilisator) wird in der BLINCYTO-Verpackung zur Verfügung gestellt und wird eingesetzt, um den vorgefüllten Infusionsbeutel zu beschichten, bevor rekonstituiertes BLINCYTO hinzugefügt wird. **Benutzen Sie diese Lösung (Stabilisator) nicht zur Rekonstitution des BLINCYTO Pulvers zur Herstellung eines Konzentrats.**
- Das Gesamtvolumen des rekonstituierten und verdünnten BLINCYTO wird größer sein, als das Volumen, das der Patient erhalten wird (240 ml). Dies dient dazu, den Verlust bei der Befüllung der intravenösen Infusionsschläuche auszugleichen und um sicherzustellen, dass der Patient die komplette Dosis von BLINCYTO erhält.
- Entfernen Sie die gesamte Luft aus dem Infusionsbeutel, während Sie diesen vorbereiten. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie eine ambulante Infusionspumpe verwenden.
- Verwenden Sie die spezifischen Volumina, die in den untenstehenden Rekonstitutions- und Verdünnungsanweisungen beschrieben sind, um Fehler bei der Kalkulation zu minimieren.

### Andere Anweisungen

- BLINCYTO ist mit Infusionsbeuteln/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylenvinylacetat (EVA) kompatibel.
- Spezifikationen der Pumpe: Die Infusionspumpe zur Anwendung von BLINCYTO-Infusionslösung sollte programmierbar, verriegelbar und mit einem Alarm ausgestattet sein. Es sollen keine Elastomerpumpen verwendet werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### Vorbereitung der Infusionslösung

Es gibt für jede Dosis und Infusionsdauer bestimmte Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung. Überprüfen Sie die verschriebene Dosis und Infusionsdauer von BLINCYTO und ermitteln Sie den zutreffenden, untenstehend gelisteten Abschnitt zur Vorbereitung der Dosis. Halten Sie sich an die Schritte zur Rekonstitution von BLINCYTO und Vorbereitung des Infusionsbeutels.

- a) für 9 µg/Tag über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert
- b) für 9 µg/Tag über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert
- c) für 9 µg/Tag über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert
- d) für 9 µg/Tag über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert
- e) für 28 µg/Tag über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert
- f) für 28 µg/Tag über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert
- g) für 28 µg/Tag über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert
- h) für 28 µg/Tag über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert

Stellen Sie vor der Vorbereitung sicher, dass die folgenden Verbrauchsmaterialien bereit liegen:

Dosis	Dauer der Infusion (h)	Infusionsrate (ml/h)	Anzahl der BLINCYTO-Packungen
9 µg/Tag	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 µg/Tag	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

Die folgenden Verbrauchsmaterialien sind **nicht** Teil der Packung, werden aber ebenfalls benötigt:

- Sterile Einweg-Spritzen zum Einmalgebrauch
- 21-23 Gauge Injektionsnadel(n) (empfohlen)
- Wasser für Injektionszwecke
- Infusionsbeutel mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung;
  - Verwenden Sie einen vorgefüllten 250 ml Infusionsbeutel, um die Anzahl von aseptischen Übertragungen zu minimieren. **BLINCYTO-Dosisberechnungen basieren auf einem üblichen Überfüllungsvolumen von 265 bis 275 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  - Verwenden Sie nur Infusionsbeutel/Pumpenkassetten aus Polyolefin, Diethylhexylphthalat-freiem PVC (DEHP-frei) oder Ethylenvinylacetat (EVA).
- Intravenöse Infusionsschläuche aus Polyolefin, DEHP-freiem PVC oder EVA mit einem sterilen, nicht-pyrogenen 0,2 µm In-Line-Filter niedriger Protein-Bindungskapazität.
  - Stellen Sie sicher, dass die Schläuche mit der Infusionspumpe kompatibel sind.

- a) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 0,83 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- b) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**



5. Übertragen Sie aseptisch 1,7 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- c) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 2,5 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- d) *Vorbereitung von BLINCYTO 9 µg/Tag, welches über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Benutzen Sie 2 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an

der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**

- **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
  - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 3,5 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,0 ml aus einer Durchstechflasche und die verbleibenden 1,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

e) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 24 Stunden mit einer Rate von 10 ml/h infundiert wird*

1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
3. Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
  - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
  - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
5. Übertragen Sie aseptisch 2,6 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

- f) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 48 Stunden mit einer Rate von 5 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Benutzen Sie 2 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 5,2 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,7 ml aus einer Durchstechflasche und die verbleibenden 2,5 ml aus der zweiten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- g) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 72 Stunden mit einer Rate von 3,3 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Benutzen Sie 3 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.

4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 8 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (2,8 ml aus den ersten 2 Durchstechflaschen und die verbleibenden 2,4 ml aus der dritten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.
- h) *Vorbereitung von BLINCYTO 28 µg/Tag, welches über 96 Stunden mit einer Rate von 2,5 ml/h infundiert wird*
1. Verwenden Sie einen mit 250 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel, der üblicherweise ein Gesamtvolumen von 265 bis 275 ml hat.
  2. Um den Infusionsbeutel zu beschichten, übertragen Sie aseptisch 5,5 ml der Lösung (Stabilisator) mit einer Spritze in den Infusionsbeutel. Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung (Stabilisator).
  3. Benutzen Sie 4 Durchstechflaschen mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 3 ml Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze. Lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke während der Rekonstitution an der Wand der Durchstechflasche herunterlaufen. Schwenken Sie den Inhalt vorsichtig, um übermäßiges Schäumen zu vermeiden. **Nicht schütteln.**
    - **Rekonstituieren Sie BLINCYTO Pulver zur Herstellung eines Konzentrats nicht mit der Lösung (Stabilisator).**
    - Die Zugabe von Wasser für Injektionszwecke zum Pulver zur Herstellung eines Konzentrats führt zu einem Gesamtvolumen von 3,08 ml mit einer BLINCYTO-Endkonzentration von 12,5 µg/ml.
  4. Überprüfen Sie während der Rekonstitution und vor der Infusion die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikelbildung und Verfärbungen. Die erhaltene Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein. **Benutzen Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe ist oder sich Ausfällungen gebildet haben.**
  5. Übertragen Sie aseptisch 10,7 ml des rekonstituierten BLINCYTO mit einer Spritze in den Infusionsbeutel (je 2,8 ml aus den ersten 3 Durchstechflaschen und die verbleibenden 2,3 ml aus der vierten Durchstechflasche). Mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig, um ein Schäumen zu vermeiden. Verwerfen Sie jegliche restliche rekonstituierte BLINCYTO-Lösung.
  6. Bringen Sie unter aseptischen Bedingungen den intravenösen Schlauch an den Infusionsbeutel mit dem sterilen 0,2 µm In-Line-Filter an.
  7. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel und befüllen Sie die intravenöse Infusionsleitung **nur** mit der vorbereiteten Infusionslösung. **Befüllen Sie diese nicht mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.**
  8. Bei 2 °C – 8 °C lagern, wenn nicht sofort verwendet.

Für Anweisungen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

## Art der Anwendung

**Wichtiger Hinweis: Infusionsschläuche nicht bei gelegter Infusion durchspülen, da dies eine versehentliche Bolus-Anwendung von BLINCYTO für den Patienten verursacht. BLINCYTO sollte über einen dafür bestimmten Infusionsschlauch infundiert werden.**

Die BLINCYTO-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Die BLINCYTO-Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionsschlauches erfolgen, der einen sterilen, nicht-pyrogenen In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält.

Der Infusionsbeutel muss aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden durch medizinisches Fachpersonal gewechselt werden.

## Aufbewahrungsbedingungen und Haltbarkeit

*Ungeöffnete Durchstechflaschen:*

3 Jahre (2 °C – 8 °C)

*Rekonstituierte Lösung:*

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C bzw. 4 Stunden bei oder unter 27 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verdünnt werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko für mikrobielle Kontaminationen aus. Falls nicht sofort verdünnt, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender.

*Verdünnte Lösung (vorbereiteter Infusionsbeutel)*

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage bei 2 °C – 8 °C bzw. 96 Stunden bei oder unter 27 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die vorbereiteten Infusionsbeutel sofort verwendet werden. Falls nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung der Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch beim Anwender. Sie sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C sein, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

#### **ANHANG IV**

### **SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“ UND ZUR ÄHNLICHKEIT**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, BLINCYTO dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission nicht ähnlich ist.