

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediciñali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICIÑALI

BLINCYTO 38.5 mikrogrammi trab għall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wieħed ta' trab fih 38.5 mikrogrammi blinatumomab.

Ir-rikostituzzjoni b'irma għall-injezzjonijiet tirriżulta f'konċentrazzjoni finali ta' blinatumomab ta' 12.5 mikrogrammi/mL.

Blinatumomab huwa magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Trab għall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

BLINCYTO trab (trab għall-konċentrat): Trab abjad sa abjad fil-griz.

Soluzzjoni (stabbilizzanti): Soluzzjoni trasparenti mingħajr kulur sa ffit safranija, b'pH ta' 7.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

BLINCYTO huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' adulti b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - acute lymphoblastic leukaemia) bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti, pożittiva għal CD19. Pazjenti b'ALL bi prekursur B pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia jridu jkunu fallew it-trattament b'mill-inqas żewġ inibituri tat-tyrosine kinase (TKIs) u ma jrid ikollhom l-ebda għażiex ta' trattament alternativi.

BLINCYTO huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' adulti b'ALL bi prekursur B pożittiva għal CD19 u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia fl-ewwel jew it-tieni remissjoni kompleta bil-marda residwa minima (MRD) akbar jew ugwali għal 0.1 %.

BLINCYTO huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi bl-etià ta' sena jew aktar b'ALL bi prekursur B pożittiva għal CD19 u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia, li hija rezistenti jew reġgħet feġġet wara li jirċievu tal-inqas żewġ terapiji precedingenti jew li reġgħet feġġet wara li jirċievu trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetici allogenetic precedingenti.

BLINCYTO huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi bl-etià ta' sena jew aktar b'ALL bi prekursur B pożittiva għal CD19 u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra bħala parti mit-terapija ta' konsolidazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Požologija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taht id-direzzjoni ta' ujkun sorveljat minn tobba b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematologiċi. Pazjenti ttrattati bi BLINCYTO għandhom jingħataw il-Fuljett Edukattiv għall-Pazjenti u Dawk li Jieħdu Hsiebhom u l-Kartuna għall-Pazjent.

Għat-trattament ta' ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti, żmien fl-isptar huwa rakkommandat fil-bidu tat-trattament tal-anqas għall-ewwel 9 ijiem tal-ewwel čiklu u l-ewwel jumejn tat-tieni čiklu.

Għat-trattament ta' ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia, żmien fl-isptar huwa rakkommandat tal-anqas għall-ewwel 3 ijiem tal-ewwel čiklu u l-ewwel jumejn taċ-čikli sussegwenti.

Għal pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra, żmien fl-isptar huwa rakkommandat tal-anqas għall-ewwel 3 ijiem taċ-čiklu.

F'pazjenti bi storja jew preżenza ta' patologija klinikament rilevanti tas-sistema nervuża centrali (CNS - *central nervous system*) (ara sezzjoni 4.4), iż-żmien fl-isptar hu rakkommandat għal mill-inqas l-ewwel 14-il jum tal-ewwel čiklu. Fit-tieni čiklu, iż-żmien fl-isptar hu rakkommandat għal mill-inqas jumejn, u l-għudizzju kliniku għandu jiġi bbażat fuq it-tolleranza għal BLINCYTO fl-ewwel čiklu. Għandu jkun hemm kawtela, għaxx gew osservati każżejjiet ta' okkorrenza ttardjata tal-ewwel avvenimenti newroloġiċi.

Fil-bidu ta' kull čiklu sussegwenti u bidu mill-ġdid (eż-jeppu interrott għal 4 sīgħat jew iż-żed), hija rakkomandata s-superviżjoni ta' professionist tal-kura tas-saħħha jew żmien fl-isptar.

Požologija

ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti

Il-pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti jistgħu jirċievu 2 čikli ta' trattament. Čiklu wieħed ta' trattament huwa 28 ġurnata (4 ġimgħat) ta' infużjoni kontinwa. Kull čiklu ta' trattament huwa separat b'intervall ta' 14-il ġurnata (ġimagħtejn) mingħajr trattament.

Il-pazjenti li kisbu remissjoni shiħa/remissjoni shiħa bi rkupru ematoloġiku parżjali (CR/CRh* - *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*) wara 2 čikli ta' trattament jistgħu jirċievu sa 3 čikli addizzjonal ta' trattament ta' konsolidazzjoni bi BLINCYTO, abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċċi u r-riskji individwali.

Id-doża rakkomandata ta' kuljum hija skont il-piż tal-pazjent (ara tabella 1). Pazjenti li jiżnu aktar minn 45 kg jirċievu doża fissa u għal pazjenti li jiżnu inqas minn 45 kg, id-doża hija kkalkulata permezz tal-erja tas-superfiċċe tal-ġisem (BSA) tal-pazjent.

Tabella 1. Dožagg rakkomandat ta' BLINCYTO għal ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti

Piż tal-pazjent	Čiklu 1			Čikli sussegwenti	
	Jiem 1-7	Jiem 8-28	Jiem 29-42	Jiem 1-28	Jiem 29-42
Aktar minn jew ugwali għal 45 kg (<i>doża fissa</i>)	9 mcg/jum permezz ta' infużjoni kontinwa	28 mcg/jum permezz ta' infużjoni kontinwa	Intervall ta' ġimaginej mingħajr trattament	28 mcg/jum permezz ta' infużjoni kontinwa	Intervall ta' ġimaginej mingħajr trattament
Inqas minn 45 kg (<i>doża bbażata fuq il-BSA</i>)	5 mcg/m ² /jum permezz ta' infużjoni kontinwa (<i>li m'għandhiex taqbeż 9 mcg/jum</i>)	15 mcg/m ² /jum permezz ta' infużjoni kontinwa (<i>li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum</i>)		15 mcg/m ² /jum permezz ta' infużjoni kontinwa (<i>li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum</i>)	

ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet ghall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra

Pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet ghall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra jistgħu jircievu čiklu wieħed ta' trattament b'BLINCYTO wara l-induzzjoni u 2 blokok ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni. Čiklu wieħed ta' trattament huwa 28 ġurnata (4 ġimħat) ta' infużjoni kontinwa. Ara tabella 2 għad-doža rakkomandata ta' kuljum skont il-piż tal-pazjent għall-pazjenti pedjatriċi.

Tabella 2. Dožagg rakkomandat ta' BLINCYTO għal pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet ghall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra wara l-kimoterapija ta' induzzjoni

Čiklu wieħed ta' konsolidazzjoni	Piż tal-pazjent ta' 45 kg jew aktar (<i>doża fissa</i>)	Piż tal-pazjent ta' anqas minn 45 kg (<i>doża bbażata fuq il-BSA</i>)
Jiem 1-28	28 mcg/jum	15 mcg/m ² /jum (<i>li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum</i>)

Medikazzjoni minn qabel u rakkomandazzjonijiet oħrajn dwar il-medikazzjoni

F'pazjenti adulti, dexamethasone 20 mg fil-vini għandu jingħata siegħa qabel il-bidu ta' kull čiklu ta' terapija bi BLINCYTO.

F'pazjenti pedjatriċi, dexamethasone 10 mg/m² (m'għandux jaqbeż 20 mg) għandu jingħata mill-ħalq jew fil-vina 6 sa 12-il siegħa qabel ma jinbeda BLINCYTO (čiklu 1, jum 1). Dan għandu jiġi segwit minn dexamethasone 5 mg/m² mill-ħalq jew fil-vina sa 30 minuta qabel ma jinbeda BLINCYTO (čiklu 1, jum 1).

L-użu ta' mediciċini kontra d-deni (eż. paracetamol) huwa rakkomandat sabiex inaqqs id-deni matul l-ewwel 48 siegħa ta' kull čiklu ta' trattament.

Kimoterapija got-teka bħala profilassi hija rakkomandata qabel u matul it-terapija bi BLINCYTO sabiex tipprevjeni rikaduta ta' ALL tas-sistema nervuża centrali.

Trattament ta' qabel il-faži għal pazjenti b'piż ta' tumur għoli

Għal pazjenti b'≥ 50% blasts lewkemiċi fil-mudullun jew ghadd ta' blasts lewkemiċi fid-demm periferali ta' > 15 000/mikrolitru ttratta b'dexamethasone (li m'għandux jaqbeż 24 mg/jum).

ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD

Meta jiġi kkunsidrat l-užu ta' BLINCYTO bħala trattament għal ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia, MRD kwantifikabbli għandha tiġi kkonfermata f'assaqg validat b'sensittivitā minima ta' 10^{-4} (ara sezzjoni 5.1). L-itteżżejjek kliniku ta' MRD, irrisspettivament mill-ghażla tat-teknika, għandu jitwettaq minn laboratorju kwalifikat familjari mat-teknika, segwit minn linji gwida tekniċi stabbiliti sew.

Il-pazjenti jistgħu jircievu ċiklu wieħed ta' trattament ta' induzzjoni segwit minn mhux aktar minn 3 ċikli addizzjonali ta' trattament ta' konsolidazzjoni bi BLINCYTO. Ċiklu wieħed ta' trattament ta' induzzjoni jew ta' konsolidazzjoni bi BLINCYTO huwa 28 ġurnata (4 ġimħat) ta' infużjoni kontinwa fil-vini segwita minn intervall ta' 14-il ġurnata (ġimagħtejn) mingħajr trattament (total ta' 42 jum). Il-maġġoranza tal-pazjenti li jirrispondu għal blinatumomab jiksbu rispons wara ċiklu wieħed (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, il-benefiċċju u r-riskji potenzjali assoċjati mat-terapija kontinwa f'pazjenti li ma jurux titjib ematoloġiku u/jew kliniku wara ċiklu tat-trattament wieħed għandhom jigu vvalutati mit-tabib li qed jagħti t-trattament.

Doża rakkodata (għal pazjenti li jiżnu mill-inqas 45 kg):

Ciklu(i) tat-trattament	
Čiklu ta' Induzzjoni 1	
Jiem 1-28	Jiem 29-42
28 mcg/jum	Intervall ta' ġimħtejn mingħajr trattament
Čiklu ta' Konsolidazzjoni 2-4	
Jiem 1-28	Jiem 29-42
28 mcg/jum	Intervall ta' ġimħtejn mingħajr trattament

Medikazzjoni minn qabel u rakkmandazzjonijiet oħra jañi dwar il-medikazzjoni

Prednisolone 100 mg fil-vini jew ekwivalenti (eż. dexamethasone 16 mg) għandu jingħata siegħa qabel il-bidu ta' kull ċiklu ta' terapija bi BLINCYTO.

L-užu ta' mediciċini kontra d-deni (eż. paracetamol) huwa rakkondat sabiex inaqqs id-deni matul l-ewwel 48 siegħa ta' kull ċiklu ta' trattament.

Kimoterapija ġot-teka bħala profilassi hija rakkodata qabel u matul it-terapija bi BLINCYTO sabiex tipprevjeni rikaduta ta' ALL tas-sistema nervuża centrali.

Agġustamenti fid-doża

Għal pazjenti b'ALL bi prekursur B li regħġet feġġet jew rezistenti, u pazjenti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia li jircievu BLINCYTO, għandu jitqies il-waqfien temporanju jew permanenti ta' BLINCYTO skont kif meħtieg f'każ tat-tossiċitajiet severi (grad 3) jew perikolużi għall-ħajja (grad 4) li ġejjin (ara sezzjoni 4.4): sindrome ta' reħa ta' citokini, sindrome ta' lisi ta' tumur, tossiċità newroloġika, żieda fl-enzimi tal-fwied u kull tossiċità oħra li għandha sinifikant kliniku.

Jekk l-interruzzjoni tat-trattament wara reazzjoni avversa ma tkunx itwal minn 7 ijiem, kompli l-istess ċiklu għal total ta' 28 jum ta' infużjoni li jinkludu l-jiem ta' qabel u ta' wara l-interruzzjoni f'dak iċ-ċiklu. Jekk l-interruzzjoni minħabba reazzjoni avversa tkun itwal minn 7 ijiem, ibda ċiklu ġdid. Jekk it-tossiċità tieħu iż-żejjed minn 14-il jum biex tgħaddi, waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti, hlief jekk deskrift b'mod differenti fit-tabella t'hawn taħt.

Tossicità	Grad*	Azzjoni għal pazjenti li jiżnu aktar minn 45 kg	Azzjoni għal pazjenti li jiżnu inqas minn 45 kg
Sindrome ta' reha ta' citokini, sindrome ta' lisi ta' tumur	Grad 3	Interrompi BLINCYTO sakemm tgħaddi, imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'9 mcg/jum. Żid għal 28 mcg/jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ. Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Interrompi BLINCYTO sakemm tgħaddi, imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'5 mcg/m ² /jum. Żid għal 15 mcg/m ² /jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ. Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
	Grad 4	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
Tossicità newrologika	Konvulżjon i	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti jekk iseħħu iż-żejjed minn konvulżjoni waħda.	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti jekk iseħħu iż-żejjed minn konvulżjoni waħda.
	Grad 3	Interrompi BLINCYTO sakemm tonqos sa grad 1 (ħafifa) u għal tal-inqas 3 ijiem, imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'9 mcg/jum. Żid għal 28 mcg/jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ. Għal bidu mill-ġdid, immedika minn qabel b'doża ta' 24 mg ta' dexamethasone. Imbagħad naqqas dexamethasone fi stadji fuq 4 ijiem. Jekk it-tossicità seħhet b'9 mcg/jum, jew jekk it-tossicità ddum iż-żejjed minn 7 ijiem biex tħaddi, waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Interrompi BLINCYTO sakemm tonqos sa grad 1 (ħafifa) u għal tal-inqas 3 ijiem, imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'5 mcg/m ² /jum. Żid għal 15 mcg/m ² /jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ. Jekk it-tossicità seħhet b'5 mcg/m ² /jum, jew jekk it-tossicità ddum iż-żejjed minn 7 ijiem biex tħaddi, waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
	Grad 4	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
Żieda fl-enzimi tal-fwied	Grad 3	Jekk ta' sinifikat kliniku, interrompi BLINCYTO sakemm tonqos għal livell 1 (ħafifa), imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'9 mcg/jum. Żid għal 28 mcg/jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ. Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Jekk ta' sinifikat kliniku, interrompi BLINCYTO sakemm tonqos għal livell 1 (ħafifa), imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'5 mcg/m ² /jum. Żid għal 15 mcg/m ² /jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ. Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
	Grad 4	Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħrajn ta' sinifikat kliniku (kif iddeterminat mit-tabib li qed jagħti t-trattament)	Grad 3	Interrompi BLINCYTO sakemm tonqos għal livell 1 (ħafifa), imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'9 mcg/jum. Żid għal 28 mcg/jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ.	Interrompi BLINCYTO sakemm tonqos għal livell 1 (ħafifa), imbagħad ibda BLINCYTO mill-ġdid b'5 mcg/m ² /jum. Żid għal 15 mcg/m ² /jum wara 7 ijiem jekk it-tossicità ma tergħax isseħħ.
	Grad 4	Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.

* Abbaži tal-Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-NCI, verżjoni 4.0. Grad 3 huwa sever, u Grad 4 huwa ta' periklu għall-ħajja.

Popolazzjonijiet specjalisti

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieg f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena), ara sezzjoni 5.1. Hemm esperjenza limitata bi BLINCYTO f'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Abbaži ta' analizi farmakokinetika, mhux meħtieg aġġustament fid-doża f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi minn ħafifa għal moderata (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Abbaži ta' analizi farmakokinetika, mhux meħtieg aġġustament fid-doża f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi minn ħafifa għal moderata (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO fit-tfal minn età ta' < 1 sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli għal tfal minn età ta' < 7 xhur. Data disponibbli bħalissa għat-tfal hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

BLINCYTO huwa għall-użu għal ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq l-immaniġġjar u l-preparazzjoni tal-prodott medicinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Agħti BLINCYTO bħala infużjoni kontinwa fil-vini mogħtija b'rata ta' fluss kostanti bl-użu ta' pompa tal-infużjoni fuq perjodu sa 96 siegħa. Il-pompa għandha tkun programmabbli u tissakkar, m'għandhiex tkun elastomerika, u għandu jkollha allarm.

Il-volum tal-bidu (270 mL) huwa aktar mill-volum mogħti lill-pazjent (240 mL) biex tīgi kkunsidrata l-preparazzjoni biex titneħħha l-arja (priming) tal-pajp għal ġol-vina u biex jiġi żgurat li l-pazjent jirċievi d-doża shiħa ta' BLINCYTO.

Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni finali ppreparata ta' BLINCYTO skont l-istruzzjonijiet fuq it-tikketta tal-ispiżerija fuq il-borża mħejjija b'waħda mir-rati tal-infużjoni kostanti li ġejjin:

- Rata ta' infużjoni ta' 10 mL/siegħa għal tul ta' 24 siegħa
- Rata ta' infużjoni ta' 5 mL/siegħa għal tul ta' 48 siegħa
- Rata ta' infużjoni ta' 3.3 mL/siegħa għal tul ta' 72 siegħa
- Rata ta' infużjoni ta' 2.5 mL/siegħa għal tul ta' 96 siegħa

Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni finali ppreparata ta' BLINCYTO bl-użu ta' pajp għal ġol-vini li fih filtru fil-pajp sterili, mhux piroġeniku, li jinrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.

Nota importanti: Tlaħlaħx il-pajp tal-infużjoni jew il-kateter ġol-vina BLINCYTO, b'mod speċjali meta tkun qed tibdel il-boroż tal-infużjoni. It-tlaħliji meta tkun qed tibdel il-borża jew meta tispicċċa l-infużjoni jista' jirriżulta f'doża eċċessiva u kumplikazzjonijiet ta' dan. Meta tagħtih permezz ta' kateter fil-vina multi-lumen, BLINCYTO għandu jiġi infuż minn ġo lumen dedikat.

L-ghażla tat-tul tal-infużjoni għandha ssir mit-tabib li qed jagħti t-trattament b'konsiderazzjoni tal-frekwenza li biha tinbidel il-borża tal-infużjoni u l-piż tal-pazjent. Id-doża terapewtika fil-mira ta' BLINCYTO mogħti ma tinbidilx.

Bidla tal-borža tal-infuzjoni

Il-borža tal-infuzjoni għandha tinbidel tal-anqas kull 96 siegħa minn professjonist tal-kura tas-saħħa għal raġunijiet ta' sterilità.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Treddiġ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiči, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rekordjati.

Avvenimenti newroloġiči

Kieni osservati avvenimenti newroloġiči li jinkludu avvenimenti b'rizzultat fatali. Avvenimenti newroloġiči ta' grad 3 (CTCAE verżjoni 4.0) jew ogħla (severi jew ta' periklu ghall-ħajja) wara l-bidu tal-ghoti ta' blinatumomab kieni jinkludu enċefalopatija, aċċessjonijiet, disturbi fit-taħdit, disturbi fil-koxjenza, konfużjoni u dīżorjentazzjoni, u disturbi fil-koordinazzjoni u l-bilanċ. Fost pazjenti li kellhom esperienza ta' avveniment newroloġiku, il-hin medjan ghall-ewwel avveniment kien fl-ewwel ġimxha ta' trattament u l-maġġoranza tal-avvenimenti għaddew wara interruzzjoni tat-trattament u b'mod mhux frekwenti wasslu għal waqfien tat-trattament bi BLINCYTO.

Pazjenti anżjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal avvenimenti newroloġiči serji bħal disturb konoxxittiv, enċefalopatija, u konfużjoni.

Pazjenti bi storja medika ta' sinjali u sintomi newroloġiči (bħal sturdament, ipoestesija, iporflessija, roghda, disasteżja, parasteżja u indeboliment tal-memorja) urew rata ogħla ta' avvenimenti newroloġiči (bħal roghda, sturdament, stat konfuż, enċefalopatija u atassija). Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan ghall-ewwel avveniment newroloġiku kien fl-ewwel ciklu ta' trattament.

Hemm esperienza limitata f'pazjenti bi storja medika ta' sinjali u sintomi newroloġiči (bħal sturdament, ipoestesija, iporflessija, roghda, disasteżja, parasteżja u indeboliment tal-memorja) urew rata ogħla ta' avvenimenti newroloġiči (bħal roghda, sturdament, stat konfuż, enċefalopatija u atassija). Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan ghall-ewwel avveniment newroloġiku kien fl-ewwel ciklu ta' trattament.

Hemm esperienza limitata bi blinatumomab f'pazjenti b'ALL attiva dokumentata fis-CNS jew fil-fluwidu cerebrospinali (CSF - cerebrospinal fluid). Madankollu, kien hemm pazjenti li kieni trtratti bi blinatumomab fi studji klinici wara t-neħħija tal-blasts tas-CSF b'terapija diretta lejn is-CNS (bħal kimoterapija got-teka). Għalhekk, meta s-CSF jiġi mnaddaf, jista' jibda t-trattament bi BLINCYTO.

Huwa rakkmandat li jitwettaq eżami newroloġiku fil-pazjenti qabel ma tinbeda t-terapija bi BLINCYTO u li l-pazjenti jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali u sintomi ta' avvenimenti newroloġiči (eż. test tal-kitba). L-immaniġġjar ta' dawn is-sinjal u s-sintomi sabiex jgħaddu jista' jeħtieg l-interruzzjoni temporanja jew inkella l-waqfien permanenti ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2). Fil-każ ta' aċċessjoni, hija rakkmandata profilassi sekondarja bi prodotti medicinali xierqa kontra l-konvulżjonijiet (eż. levetiracetam).

Infezzjonijiet

F'pazjenti li qed jirċievu blinatumomab, kienu osservati infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsi, pulmonite, batterimja, infezzjonijiet opportunistici u infezzjonijiet fis-sit tal-kateter, li wħud minn dawn kienu ta' periklu għall-ħajja jew fatali. Il-pazjenti adulti bi stat ta' esekuzzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fil-linjal bazi ta' 2 esperenzaw incidenza oħla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni tal-ECOG ta' < 2. Hemm esperienza limitata bi BLINCYTO f'pazjenti b'infezzjoni attiva mhux ikkontrollata.

Pazjenti li qed jirċievu BLINCYTO għandhom ikunu mmonitorjati klinikament għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u jiġi ttrattati kif xieraq. L-immaniġġjar ta' infezzjonijiet jista' jeħtieg l-interruzzjoni temporanja jew il-waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' reħa ta' citokini u reazzjonijiet għall-infuzjoni

Is-sindrome ta' reħa ta' citokini (CRS - *cytokine release syndrome*) li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali (grad ≥ 4) kienet irrappurtata f'pazjenti li qed jirċievu BLINCYTO (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' CRS jinkludu deni, astenja, uġiġħ ta' ras, pressjoni baxxa, żieda fl-ġħadd totali ta' bilirubina, u newsja; f'każijiet mhux komuni, dawn l-avvenimenti wasslu għal waqfien ta' BLINCYTO. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' avveniment ta' CRS kien ta' jumejn. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' dawn l-avvenimenti.

Il-koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC - *disseminated intravascular coagulation*) u s-sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS - *capillary leak syndrome*, eż. pressjoni baxxa, ipoalbuminemija, edima u emokonċentrazzjoni) kienet assoċjati b'mod komuni ma' CRS (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li jesperenzaw is-sindrome ta' tnixxija kapillari għandhom jiġi mmaniġġati minnufih.

L-istoċitoži emofagoċitika/sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofaġi (MAS - *macrophage activation syndrome*) kienet irrappurtata b'mod mhux komuni f'każ ta' CRS.

Ir-reazzjonijiet għall-infuzjoni jistgħu ma jingħarfux klinikament minn manifestazzjonijiet ta' CRS (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet għall-infuzjoni ġeneralment seħħew malajr fi żmien 48 siegħa wara l-bidu tal-infuzjoni. Madankollu, xi pazjenti rrappurtaw dewmien fil-bidu tar-reazzjonijiet għall-infuzjoni jew dawn seħħew f'ċikli li ġew aktar tard. Il-pazjenti għandhom jiġi osservati mill-qrib għal reazzjonijiet għall-infuzjoni, b'mod speċjali matul il-bidu tal-ewwel u t-tieni ċiklu ta' trattament u għandhom jiġi ttrattati kif xieraq. L-użu ta' medicini kontra d-deni (eż. paracetamol) huwa rakkommandat biex jgħin inaqqas id-deni matul l-ewwel 48 siegħa ta' kull ċiklu. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' CRS, huwa importanti li tibda BLINCYTO (ċiklu 1, jiem 1-7) bid-doża tal-bidu rakkomandata fis-sezzjoni 4.2.

L-immaniġġjar ta' dawn l-avvenimenti jista' jeħtieg l-interruzzjoni temporanja jew inkella l-waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' lisi ta' tumur

Is-sindrome ta' lisi ta' tumur (TLS - *tumour lysis syndrome*), li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali (grad ≥ 4) kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu BLINCYTO.

Miżuri profilattiċi xierqa li jinkludu idratazzjoni aggressiva u terapija kontra livelli għoljin ta' aciđu uriku (bħal allopurinol jew rasburicase) għandhom jintużaw għall-prevenzjoni u t-trattament ta' TLS matul it-trattament bi BLINCYTO, b'mod speċjali f'pazjenti b'lewkōċitoži oħla jew b'piż ta' tumur għoli. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' TLS, li jinkludu l-funzjoni tal-kliewi u l-bilanċ tal-fluwidi fl-ewwel 48 siegħa wara l-ewwel infuzjoni. Fi studji kliniči, pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi wrew zieda fl-incidenta ta' TLS meta mqabbla ma' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi jew funzjoni normali tal-kliewi. L-immaniġġjar ta' dawn l-

avvenimenti jista' jeħtieġ l-interruzzjoni temporanja jew inkella l-waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Newtropenija u newtropenija bid-deni

In-newtropenija u n-newtropenija bid-deni, li jinkludu kažijiet ta' periklu ghall-ħajja, kieno osservati f'pazjenti li qed jirċievu BLINCYTO. Il-parametri tal-laboratorju (li jinkludu, iżda li mhumiex limitati ghall-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-demm u ghall-ghadd assolut ta' newtrophili) għandhom ikunu mmonitorati b'mod regolari matul l-infużjoni ta' BLINCYTO, b'mod speċjali matul l-ewwel 9 ijiem tal-ewwel ciklu, u għandhom ikunu ttrattati kif xieraq.

Żieda fl-enzimi tal-fwied

It-trattament bi BLINCYTO kien assoċiat ma' żidiet temporanji fl-enzimi tal-fwied. Il-maġgoranza tal-kažijiet kieno osservati fl-ewwel ġimgħa tal-bidu tat-trattament u ma kinux jeħtiegu interruzzjoni jew waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jitwettaq monitoraġġ tal-alanine aminotransferase (ALT), l-aspartate aminotransferase (AST), il-gamma-glutamyl transferase (GGT), u tal-ghadd totali ta' bilirubina fid-demm qabel jinbeda u waqt it-trattament bi BLINCYTO, b'mod speċjali matul l-ewwel 48 siegħa tal-ewwel 2 cikli. L-immaniġġjar ta' dawn l-avvenimenti jista' jeħtieġ l-interruzzjoni temporanja jew inkella l-waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Pankreatite

Pankreatite, ta' periklu ghall-ħajja jew fatali, kienet irrapportata f'pazjenti li kieno qed jirċievu BLINCYTO fi studji kliniči u fl-ambjent ta' wara t-tqeħġid fis-suq. F'ċerti kažijiet, terapija b'doża għolja ta' sterojdi setgħet kkontribwiet għall-pankreatite.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' pankreatite. Evalwazzjoni tal-pazjent tista' tinkludi eżaminazzjoni fizika, valutazzjoni tal-laboratorju għall-amylase fis-serum u lipase fis-serum, u immagħi addominali, bħal *ultrasound* u miżuri dijanjostiċi xierqa oħra. Immaniġġjar tal-pankreatite tista' teħtieġ interruzzjoni temporanja jew waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Lewkoenċefalopatija li tinkludi lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Kieno osservati bidliet fl-immaġni bir-riżonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*) tal-kranju li juru lewkoenċefalopatija f'pazjenti li qed jirċievu BLINCYTO, b'mod speċjali f'pazjenti li ngħataw trattament preċedenti bl-irradjazzjoni kranjali u kimoterapija kontra l-lewkimja (li jinkludi dozi sistemiċi għoljin ta' methotrexate jew cytarabine got-teka). Ir-rilevanza klinika ta' dawn il-bidliet fl-immaġni mhix magħrufa.

Minħabba l-potenzjal ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal sinjali u sintomi. F'każ ta' avvenimenti suspettużi kkunsidra li tikkonsulta newrologu, MRI tal-mohħ u eżami tal-fluwidi spinali cerebrali (CSF - *cerebral spinal fluid*), ara sezzjoni 4.8.

Rikaduta negattiva għal CD19

ALL bi prekursur B negattiva għal CD19 kienet irrapportata f'pazjenti li rkadew li kieno qed jirċievu BLINCYTO. Għandha tingħata attenzjoni partikolari għall-valutazzjoni tal-espressjoni CD19 fil-mument tal-ittestjar tal-mudullun.

Bidla fin-nisel minn ALL għal lewkimja majelojde akuta (AML - acute myeloid leukaemia)

Bidla fin-nisel minn ALL għal AML kienet irrappurata rarament f'pazjenti li rkadew li kienu qed jircieu BLINCYTO, inkluż dawk mingħajr abnormalitajiet immunofenotipici u/jew ċitōgeniċi fid-dianjozi inizjali. Il-pazjenti li rkadew kollha għandhom jiġu mmonitorjati ghall-preżenza ta' AML.

Immunizzazzjonijiet

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini viralı̄ ħajjin matul jew wara terapija bi BLINCYTO ma għietx studjata. Mhux rakkommandat li titwettaq vaċċinazzjoni b'vaċċini ta' virus ħaj mill-inqas ġimaghtejn qabel il-bidu tat-trattament bi BLINCYTO, matul it-trattament, u sakemm il-limfociti B jkunu reggħu lura għall-medda normali wara l-aħħar ciklu ta' trattament.

Minħabba t-tnaqqis potenzjali ta' ċelluli B fit-trabi tat-tweliż wara esponenti għal blinatumomab waqt it-tqala, it-trabi tat-tweliż għandhom jiġu mmonitorjati għal tnaqqis taċ-ċelluli B, u t-tilqim b'vaċċini li jkun fihom virus ħaj għandu jiġi pospost sakemm l-ghadd taċ-ċelluli B tat-tarbija jkun irkupra (ara sezzjoni 4.6).

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 48 siegħa wara t-trattament bi BLINCYTO (ara sezzjoni 4.6).

Żbalji fl-ġħoti tal-mediċina

Żbalji fl-ġħoti tal-mediċina kienu osservati fit-trattament bi BLINCYTO. Huwa importanti ħafna li l-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni (li tinkludi r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni) u l-ġħoti jkunu segwiti b'mod strett sabiex jiġu minimizzati l-iż-balji fl-ġħoti tal-mediċina (li jinkludu doża baxxa u doża eċċessiva) (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) matul infużjoni ta' 24 siegħa, jiġifieri 'essenżjalment hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Ir-riżultati minn test *in vitro* fiċ-ċelluli tal-fwied tal-bniedem jissuġġerixxu li blinatumomab ma kellux effett fuq l-attivitajiet tal-enzimi CYP450.

Il-bidu tat-trattament bi BLINCYTO jikkawża reħa temporanja ta' citokini matul l-ewwel jiem tat-trattament li jista' jissoprimi l-enzimi CYP450. Il-pazjenti li qed jircieu prodotti mediċinali li huma sustrati ta' CYP450 u ta' trasportaturi b'indici terapewtiku dejjaq għandhom ikunu mmonitorjati għal effetti avversi (eż. warfarin) jew konċentrazzjonijiet ta' mediċini (eż. cyclosporine) matul dan iż-żmien. Id-doża tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess żmien għandha tkun aġġustata skont kif meħtieg.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u tal-anqas għal 48 siegħa wara t-trattament bi blinatumomab (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproductive bi blinatumomab. Fi studju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp tal-embrijuni u l-feti li sar fuq il-ġrieden il-molekula sostituta tal-ġrieden qasmet il-plaċenta u ma kkaġunatx tossičità għall-embrijun jew teratoġenicità (ara sezzjoni 5.3). Kien osservat it-tnaqqis mistenni ta' ċelluli B u T fi ġrienden tqal, iżda l-effetti ematologici ma ġewx ivvalutati fil-feti.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' blinatumomab f'nisa tqal.

Blinatumomab m'għandux jintuża matul it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali ikun akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Fil-każ ta' esponent matul it-tqala, jista' jkun mistenni tnaqqis taċ-ċelluli B fit-trabi tat-tweliż minħabba l-kwalitajiet farmakologiċi tal-prodott. Konsegwentement, it-trabi tat-tweliż għandhom jiġu mmonitorjati għal tnaqqis taċ-ċelluli B u t-tilqim b'vaċċini li jkun fihom virus ħaj għandu jiġi pospost sakemm l-ghadd taċ-ċelluli B tat-tarbija jkun irkupra (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġ

Mħux magħruf jekk blinatumomab jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Abbaži tal-kwalitajiet farmakologiċi tiegħu, ir-riskju għat-trabi tat-tweliż li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. Konsegwentement, bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddiġ hu kontraindikat matul it-trattament u tal-anqas għal 48 siegħa wara it-trattament bi blinatumomab.

Fertility

Ma twettaq l-ebda studju biex jevalwa l-effetti ta' blinatumomab fuq il-fertility. L-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi tal-ġrieden ir-ġiel jew nisa fl-istudji dwar it-tossičità ta' 13-il ġimgħa bil-molekula sostituta tal-ġrieden (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Blinatumomab għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jistgħu jseħħu konfużjoni u diżorjentazzjoni, disturbi fil-koordinazzjoni u l-bilanċ, ir-riskju ta' aċċessjonijiet u disturbi fil-koxjenza (ara sezzjoni 4.4). Minħabba l-potenzjal ta' avvenimenti newrologici, il-pazjenti li qed jirċievu blinatumomab għandhom jevitaw li jsuqu, li jinvolvu ruħhom f'xogħol jew f'attivitajiet perikolużi bħal sewqan jew thaddim ta' makkinarju tqil jew potenzjalment perikoluż waqt li jkun qed jingħata blinatumomab. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jistgħu jesperjenzaw avvenimenti newrologici.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni kienu identifikati fl-istudji klinici ta' pazjenti b'ALL bi prekursur B (N = 1 045).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji li jistgħu jseħħu matul it-trattament bi blinatumomab jinkludu: infelżzjonijiet (22.6%), avvenimenti newrologici (12.2%), newtropenia/newtropenia bid-deni (9.1%), sindrome ta' reħa ta' citokini (2.7%), u sindrome ta' lisi ta' tumur (0.8%).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu: deni (70.8%), infelżzjonijiet – patogenu mhux specifikat (41.4%), reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (33.4%), uġiġi ta' ras (32.7%), nawsja (23.9%), anemija (23.3%), tromboċitopenija (21.6%), edima (21.4%), newtropenia (20.8%), newtropenia bid-deni (20.4%), dijarea (19.7%), rimettar (19.0%), raxx (18.0%), żieda fl-enzimi epatici (17.2%), sogħla (15.0%), disturbi infettivi tal-batterji (14.1%), roghda (14.1%), sindrome ta' reħa ta' citokini (13.8%),

lewkopenija (13.8%), stitikezza (13.5%), tnaqqis fl-immunoglobulini (13.4%), disturbī infettivi virali (13.3%), pressjoni baxxa (13.0%), uġiġħ fid-dahar (12.5%), sirdat (11.7%), uġiġħ addominali (10.6%), takikardija (10.6%), insomnja (10.4%), uġiġħ fl-estremitajiet (10.1%), u disturbī infettivi fungali (9.6%).

Lista f'tabu tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi kienu determinati mir-rata ta' incidenza għal kull elf persuna rrappurtata għal kull reazzjoni avversa fl-istudji kliniči ta' pazjenti b'ALL bi prekursur B (N = 1 045). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà, bl-aktar serju l-ewwel.

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni ħafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)
Infekzjonijiet u infestazzjonijiet	Infekzjonijiet batteriči ^{a, b} Infekzjonijiet viralni ^{a, b} Infekzjonijiet – b'patoġenu mhux spċifikat ^{a, b}	Sepsi Pulmonite Infekzjonijiet fungali ^{a, b}	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija bid-deni Enemija ¹ Newtropenija ² Tromboċitopenija ³ Lewkopenija ⁴	Lewkoċitoži ⁵ Limfopenija ⁶	Limfadenopatija Istocitoži ematofagoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Sindrome ta' reħa ta' citokini ^a	Sensittività eċċessiva	Ipercitokinemija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutriżjoni		Sindrome ta' lisi ta' tumur	
Disturbi psikjatriċi ^a	Insomnja	Stat ta' konfużjoni ^a Diżorjentazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża ^a	Uġiġħ ta' ras Rogħda	Enċefalopatija Afasja Parestesija Aċċessjoni Disturb konoxxittiv Indeboliment tal-memorja Sturdament Ngħas Ipoestesija Disturb fin-nervituri kranjali ^b Atassja	Disturb fid-diskors
Disturbi fil-qalb	Takikardija ⁷		
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa ⁸ Pressjoni għolja ⁹	Fwawar	Sindrome ta' tnixxija kapillari
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Sogħla	Qtugħi ta' nifs Sogħla produttiva Insuffiċjenza respiratorja Tharħir	Qtugħi ta' nifs meta wieħed jistrapazza Insuffiċjenza respiratorja akuta

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$)
Disturbi gastrointestinali	Nawsja Dijarea Rimettar Stitikezza Ugħiġħ addominali		Pankreatite ^a
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Iperbilirubinemija ^{a, 10}	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Raxx ¹¹		
Disturbi muskoloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħiġħ fid-dahar Ugħiġħ fl-estremitajiet	Ugħiġħ fl-ghadam	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni ¹² Sirdat Edima ¹³	Ugħiġħ fis-sider ¹⁴ Ugħiġħ	
Investigazzjonijiet	Żieda fl-enzimi tal-fwied ^{a, 15} Tnaqqis fl-immunoglobulini ¹⁶	Żieda fil-piż Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm	
Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ¹⁷		

^a Informazzjoni addizzjonali hija pprovduta fid-“Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula”.

^b Termini tal-grupp ta’ livell għoli tal-MedDRA (MedDRA veržjoni 23.0).

It-termini tal-avvenimenti li jirrappreżentaw l-istess kunċett jew kondizzjoni medika ġew miġbura flimkien u rrappurtati bħala reazzjoni avversa waħda fit-tabella ta’ fuq. It-termini li jikkontribwixxu għar-reazzjoni avversa rilevanti huma indikati taħt:

¹ Anemija tinkludi anemija u tnaqqis fl-emoglobin.

² Newtropenia tinkludi newtropenia u ghadd imnaqqas ta’ newtrophili.

³ Tromboċiopenija tinkludi ghadd imnaqqas ta’ plejtlits u tromboċiopenija.

⁴ Lewkopenija tinkludi lewkopenija u tnaqqis fl-ghadd ta’ ċelluli bojod tad-demm.

⁵ Lewkoċitosi tinkludi lewkoċitosi u żieda fl-ghadd ta’ ċelluli bojod tad-demm.

⁶ Limfopenija tinkludi ghadd imnaqqas ta’ limfociti u limfopenija.

⁷ Takikardja tinkludi takikardja tas-sinus, takikardja supraventrikulari, takikardja, takikardja atrijali u takikardja ventrikulari.

⁸ Pressjoni baxxa tinkludi tnaqqis fil-pressjoni u pressjoni baxxa.

⁹ Pressjoni għolja tinkludi żieda fil-pressjoni u pressjoni għolja.

¹⁰ Iperbilirubinemija tinkludi żieda fil-bilirubina fid-demm u iperbilirubinemija.

¹¹ Raxx jinkludi eritema, raxx, raxx eritematuż, raxx generalizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx bil-hakk, raxx fis-sit tal-kateter, raxx pustulari, raxx ġenitali, raxx papulari u raxx vəxxikulari.

¹² Deni jinkludi żieda fit-temperatura tal-ġisem u deni.

¹³ Edima tinkludi edima fil-mudullun, edima periorbitali, edima f’tebqet il-ġħajnejn, edima fl-ġħajnejn, edima fix-xoffa, edima fil-wiċċ, edima lokalizzata, edima ġeneralizzata, edima, edima periferali, edima fis-sit tal-infuzjoni, kilwa edematuża, edima fl-iskrotu, edima ġenitali, edima pulmonarja, edima laringeali, angioedima, edima madwar il-ħalq u limfoedima.

¹⁴ Ugħiġħ fis-sider jinkludi skumdità fis-sider, ugħiġħ fis-sider, ugħiġħ muskoluskeletalu fis-sider u ugħiġħ mhux kardijaku fis-sider.

¹⁵ Żieda fl-enzimi tal-fwied tinkludi żieda f’alanine aminotransferase, żieda f’aspartate aminotransferase, żieda f’gamma-glutamyltransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied u zieda fit-transaminases.

¹⁶ Tnaqqis fl-immunoglobulini jinkludi tnaqqis fl-immunoglobulina G fid-demm, tnaqqis fl-immunoglobulina A fid-demm, tnaqqis fl-immunoglobulina M fid-demm, tnaqqis fl-globulini, ipogammaglobulinemija, ipoglobulinemija u tnaqqis fl-immunoglobulini.

¹⁷ Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni huwa terminu kompost li jinkludi t-terminu reazzjoni relatata mal-infuzjoni u l-avvenimenti li ġejjin li jseħħu fl-ewwel 48 siegħa wara l-infuzjoni u avveniment li dam \leq jumejn: deni,

sindrome ta' reħa ta' ċitokini, pressjoni baxxa, uġiġ fil-muskoli, īxsara akuta fil-kliewi, pressjoni għolja, raxx, takipneja, nefha fil-wiċċe, edima fil-wiċċe u raxx eritematuż.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Avvenimenti newrologici

Fl-istudju kliniku randomised ta' faži III (N = 267), u fl-istudju kliniku bi grupp wieħed ta' faži II (N = 189) f'pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia trattati bi BLINCYTO, 66.0% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjoni avversa newrologika waħda jew iż-żejt (li jinkludu disturbi psikjatriċi), li jinvolvu primarjament is-CNS. Reazzjonijiet avversi newrologici serji u ta' grad ≥ 3 kienu osservati fi 11.6% u 12.1% tal-pazjenti rispettivament, li minnhom l-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu encefalopatija, roghda, afasja u stat ta' konfużjoni. Il-maġgoranza tal-avvenimenti newrologici (80.5%) kienu klinikament riversibbli u għaddew wara l-interruzzjoni ta' BLINCYTO. Iż-żmien medjan sal-ewwel avveniment kien fi żmien l-ewwel għimaginej ta' trattament. Każ wieħed ta' encefalopatija fatali ġie rrappurtat fi studju kliniku bi grupp wieħed ta' faži II li twettaq qabel.

Gew irrapportati avvenimenti newrologici għal 62.2% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia (N = 45). Avvenimenti newrologici serji u ta' grad ≥ 3 gew irrapportati bħala 13.3% kull wieħed f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia.

Gew irrapportati avvenimenti newrologici għal 71.5% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD (N = 137), li minnhom 22.6% esperjenzaw avvenimenti serji. Avvenimenti ta' grad ≥ 3 u grad ≥ 4 , rispettivament, gew irrapportati għal 16.1% u 2.2% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD.

Għall-immaniġġjar kliniku ta' avvenimenti newrologici, ara sezzjoni 4.4.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet virali, batteriči u fungali ta' periklu ghall-hajja jew fatali (grad ≥ 4) kienu rrappurtati f'pazjenti ittrattati bi BLINCYTO. Barra minn hekk, fl-istudju kliniku ta' faži II kienu osservati riattivitàonijiet ta' infezzjoni virali (eż. Polyoma (BK)) f'adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia. Il-pazjenti b'All bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia bi stat ta' esekuzzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ta' 2 esperjenzaw incidenza oħħla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni tal-ECOG ta' < 2. Għall-immaniġġjar kliniku ta' infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.

Sindrome ta' reħa ta' ċitokini (CRS - cytokine release syndrome)

Fl-istudju kliniku randomised ta' faži III (N = 267), u fl-istudju kliniku bi grupp wieħed ta' faži II (N = 189) f'pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia, 14.7% tal-pazjenti esperjenzaw CRS. Reazzjoniżiet serji ta' CRS kienu rrappurtati fi 2.4% tal-pazjenti bi żmien medjan sal-bidu tagħhom ta' jumejn.

Sindrome ta' reħa ta' ċitokini kienet irrapportata fi 8.9% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia (N = 45), li minnhom 2.2% esperjenzaw avvenimenti serji. L-ebda avvenimenti ta' grad ≥ 3 jew ≥ 4 ma kienu rrappurtati.

Sindrome ta' reħa ta' ċitokini ġie rrapportat f'2.9% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD (N = 137). Avvenimenti ta' grad 3 u serji gew irrapportati għal 1.5% kull wieħed mill-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD; l-ebda avvenimenti tal-grad ≥ 4 ma gew irrapportati.

Sindrome ta' tnixxija kapillari giet osservata f'pazjent wieħed fl-istudju kliniku ta' faži II f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia u f'pazjent wieħed fl-istudju kliniku ta' faži II f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD. Sindrome ta' tnixxija kapillari ma għietx osservata f'pazjenti adulti fl-istudju kliniku ta' faži II f'pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia.

Għall-immaniġġjar kliniku tas-CRS, ara sezzjoni 4.4.

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fl-istudju kliniku randomised ta' faži III (N = 267), u fl-istudju kliniku bi grupp wieħed ta' faži II (N = 189) f'pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia trattati bi BLINCYTO, 22.4% tal-pazjenti rrappurtaw żieda fl-enzimi tal-fwied u sinjali/sintomi assoċjati. Reazzjonijiet avversi serji u ta' grad ≥ 3 (bħal żieda fl-ALT, żieda fl-AST u żieda fil-bilirubina fid-demm) kienu osservati f'1.5% u 13.6% tal-pazjenti rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avvenimenti kien ta' 4 ijiem mill-bidu tat-trattament bi BLINCYTO.

Avvenimenti ta' żieda fl-enzimi tal-fwied gew irrapportati għal 17.8% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia (N = 45), li minnhom 2.2% esperjenzaw avvenimenti serji. Avvenimenti ta' grad ≥ 3 u grad ≥ 4 , rispettivament, gew irrapportati għal 13.3% u 6.7% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia.

Avvenimenti ta' żieda fl-enzimi tal-fwied gew irrapportati għal 12.4% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD (N = 137). Avvenimenti ta' grad ≥ 3 u grad ≥ 4 , rispettivament, gew irrapportati għal 8.0% u 4.4% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD.

Id-dewmien tar-reazzjonijiet avversi tal-fwied kien ġeneralment qasir u dawn għaddew malajr, ħafna drabi bit-tkomplija tat-trattament mhux interrott bi BLINCYTO.

Għall-immaniġġjar kliniku ta' żieda fl-enzimi tal-fwied, ara sezzjoni 4.4.

Pankreatite

Pankreatite, ta' periklu għall-ħajja jew fatali, kienet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jircievu BLINCYTO fi studji kliniči u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Iż-żmien medjan għal bidu kien ta' 7.5 ijiem. Għall-immaniġġjar kliniku ta' pankreatite, ara sezzjoni 4.4.

Lewkoenċefalopatija li tinkludi lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Kien hemm rapporti ta' lewkoenċefalopatija. Il-pazjenti b'sejbiet tal-MRI/CT tal-mohħ konsistenti ma' lewkoenċefalopatija esperjenzaw reazzjonijiet avversi serji fl-istess żmien li jinkludu stat ta' konfużjoni, roghda, disturb konoxxittiv, enċefalopatija, u konvulżjoni. Għalkemm hemm il-potenzjal li tiżviluppa lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), l-ebda każ ikkonfermat ta' PML ma kien irrapportat fl-istudju kliniči.

Popolazzjoni pedjatrika

BLINCYTO kien evalwat f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti fi studju tal-faži I/II ta' eskalazzjoni/evalwazzjoni tad-doża bi grupp wieħed (MT103-205), li fih 70 pazjent pedjatriku, bl-età ta' 7 xhur sa 17-il sena, gew ittrattati bir-regim tad-dożagg speċifikat.

Ir-reazzjonijiet avversi serji rrapportati l-aktar kienu deni (11.4%), newtropenija bid-deni (11.4%), sindrome ta' reħa ta' citokini (5.7%), sepsi (4.3%), infezzjoni relatata mal-apparat (4.3%), doża eċċessiva (4.3%), konvulżjoni (2.9%), insuffiċjenza respiratorja (2.9%), ipoksja (2.9%), pulmonite (2.9%), u insuffiċjenza ta' ħafna organi (2.9%).

Ir-reazzjonijiet f'pazjenti pedjatriċi trattati bi BLINCYTO kienu ta' tip simili għal dawk li jintwerew f'pazjenti adulti. Ir-reazzjonijiet avversi li kienu osservati b'mod aktar frekwenti (differenza ta' $\geq 10\%$) fil-popolazzjoni pedjatrika meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta kienu anemija, tromboċitopenija, lewkopenija, deni, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, żieda fil-piż, u pressjoni għolja.

It-tip u l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi kienu simili fost sottogruppi pedjatriċi differenti (sess, età u regjun ġeografiku).

F'doża ogħla mid-doża rakkodata fi studju MT103-205, seħħi każ ta' insufficjenza tal-qalb fatali fil-preżenza ta' sindrome ta' reha ta' citokini (CRS - cytokine release syndrome) u sindrome ta' lisi ta' tumur (TLS - tumour lysis syndrome) ta' periklu ghall-ħajja, ara sezzjoni 4.4.

BLINCYTO ġie evalwat ukoll f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra fi studju randomised, ikkontrollat u open-label ta' faži III (20120215), li fih 54 pazjent, b'età minn sena sa 18-il sena, ġew ittrattati bir-regim tad-dożagg rakkodata għal ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra. Il-profil ta' sigurtà ta' BLINCYTO fi studju 20120215 huwa konsistenti ma' dak għall-popolazzjoni studjata b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew reżistenti.

Popolazzjonijiet specjali oħrajn

Hemm esperjenza limitata bi BLINCYTO f'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena. B'mod ġenerali, is-sigurtà kienet simili bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena ttrattati bi BLINCYTO. Madankollu, il-pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbi għal avvenimenti newroloġiči serji bħal disturb konoxxittiv, enċefalopatija u konfużjoni.

Pazjenti anzjani b'ALL pożittiva għal MRD ittrattata bi BLINCYTO jista' jkollhom riskju miżjud ta' ipogammaglobulinemija meta mqabbla ma' pazjenti ta' età aktar żgħira. Huwa rakkodata li l-livelli tal-immunoglobulina jiġu mmonitorjati f'pazjenti anzjani matul it-trattament bi BLINCYTO.

Is-sigurtà ta' BLINCYTO ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Immunoġeniċità

Fi studji kliniči ta' pazjenti adulti b'ALL ittrattati bi BLINCYTO, anqas minn 2% ittestjaw pożittivi għal antikorpi anti-blinatumomab. Fost il-pazjenti li žviluppaw antikorpi anti-blinatumomab, il-biċċa l-kbira kellhom attivitā newtralizzanti *in vitro*. Ma ġew identifikati l-ebda antikorpi anti-blinatumomab fi studji kliniči ta' pazjenti pedjatriċi b'ALL li reġgħet feġġet jew reżistenti trattati b'blinatumomab.

Il-formazzjoni ta' antikorpi anti-blinatumomab tista' taffettwa l-farmakokinetika ta' BLINCYTO.

B'kolloks, it-totalità tal-evidenza klinika tappoġġja s-sejba li antikorpi anti-blinatumomab ma tissuġġerixxi l-ebda impatt kliniku fuq is-sigurtà jew l-effikaċja ta' BLINCYTO.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendici V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Dozi eċċessivi kienu osservati u kienu jinkludu pazjent wieħed li rċieva 133 darba d-doża terapewtika rakkodata ta' BLINCYTO mogħtija fuq perjodu ta' zmien qasir. Id-doži eċċessivi rriżultaw

F'reazzjonijiet avversi li kienu konsistenti mar-reazzjonijiet osservati għad-doża terapewtika rakkodata u kienu jinkludu deni, roghda, u wġiġi ta' ras. Fil-każ ta' doża eċċessiva, l-infuzjoni għandha tiġi interrotta temporanġament u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati. Il-bidu mill-ġdid ta' BLINCYTO bid-doża terapewtika korretta għandu jitqies meta t-tossiċitajiet kollha jkunu għaddew u mhux aktar kmieni minn 12-il siegħa wara l-interruzzjoni tal-infuzjoni (ara sezzjoni 4.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici, sustanzi antineoplastici oħrajn, Kodiċi ATC: L01FX07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Blinatumomab huwa molekula bispecifika li tuża c-ċelluli T li tintrabat specifikament mas-CD19 espress fuq il-wieċċi taċ-ċelluli ta' nisel B u s-CD3 espress fuq il-wieċċi taċ-ċelluli T. Din tattiva c-ċelluli T endoġeni billi tikkonnettja s-CD3 fil-kumpless ta' riċetturi taċ-ċellulli T (TCR - *T-cell receptor*) mas-CD19 fuq ċelluli B beninni u malinni. L-aktività kontra t-tumri tal-immunoterapija bi blinatumomab ma tiddependix fuq ċelluli T li għandhom TCR specifiku jew fuq antiġen tal-peptidi pprezentati miċ-ċelluli tal-kanċer, iż-żida hija ta' natura poliklonali u indipendenti mill-molekoli ta' antiġen tal-lewkoċċi tal-bniedem (HLA - *human leukocyte antigen*) fuq ċelluli fil-mira. Blinatumomab jaġixxi ta' medjatur fil-formazzjoni ta' sinapsi citolitika bejn iċ-ċellula T u c-ċellula tat-tumur, u jerhi enzimi proteolitiċi bieq joqtol kemm iċ-ċelluli fil-mira li jipproliferaw kif ukoll dawk inattivi. Blinatumomab huwa assoċjat ma' żieda temporanja fl-ġħadd ta' molekoli ta' adejżjoni taċ-ċelluli, il-produzzjoni ta' proteini citolitici, ir-reha ta' citokini infjammatorji, u l-proliferazzjoni ta' ċelluli T, u jirriżulta fl-eliminazzjoni taċ-ċelluli CD19+.

Effetti farmakodinamiċi

Kienu osservati responsi konsistenti immuni-farmakodinamiċi fil-pazjenti studjati. Matul l-infuzjoni kontinwa fil-vini fuq 4 ġimħat, ir-rispons farmakodinamiku kien ikkaratterizzat mill-attivazzjoni u ridistribuzzjoni inizjali taċ-ċelluli T, it-tnaqqis rapidu taċ-ċelluli B periferali, u ż-żieda temporanja fiċ-citokini.

Ir-ridistribuzzjoni taċ-ċelluli T periferali (jiġifieri, l-irbit taċ-ċelluli T mal-endotelju tal-kanali tad-demm u/jew it-transmigrazzjoni fit-tessuti) seħhet wara l-bidu tal-infuzjoni jew iż-żieda fid-doża ta' blinatumomab. L-ġħadd taċ-ċelluli T fil-bidu naqas fi żmien jum 1 sa 2 u wara reġa' lura għal-livelli fil-linjal baži fi żmien 7 sa 14-il jum fil-maġgoranza tal-pazjenti. Fi ffit pazjenti kienet osservata żieda fl-ġħadd ta' ċelluli T 'il fuq mil-linjal baži (espansjoni taċ-ċelluli T).

L-ġħadd ta' ċelluli B periferali naqas rapidament sa livell mhux traċċabbli matul it-trattament b'dozi ta' $\geq 5 \text{ mcg/m}^2/\text{jum}$ jew $\geq 9 \text{ mcg/jum}$ fil-maġgoranza tal-pazjenti. L-ebda rkupru fl-ġħadd ta' ċelluli B periferali ma kien osservat matul il-perjodu ta' ġimxha mingħajnej idher. It-tnaqqis mhux komplut ta' ċelluli B seħħi f'dozi ta' $0.5 \text{ mcg/m}^2/\text{jum}$ u $1.5 \text{ mcg/m}^2/\text{jum}$ u fi ffit pazjenti mingħajnej rispons f'dozi oħla.

Limfoċċi periferali ma ġewx imkejla f'individwi pedjatriċi.

Iċ-ċitokini li jinkludu IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α u IFN-γ kienu mkejla u IL-6, IL-10 u IFN-γ kienu l-aktar elevati. Żieda temporanja ta' ċitokini kienet osservata fl-ewwel jumejn wara l-bidu tal-infuzjoni ta' blinatumomab. Il-livelli għoljin ta' ċitokini reggħu lura għal-linjal baži fi żmien 24 sa 48 siegħa matul l-infuzjoni. F'ċikli ta' trattament sussegwenti, iż-żieda fiċ-ċitokini seħħet f'inqas pazjenti b'inqas intensità meta mqabbla mal-ewwel 48 siegħa tal-ewwel ċiklu ta' trattament.

Effikaċja klinika u sigurtà

ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia.

Total ta' 456 pazjent b'età ta' ≥ 18 -il sena b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti kienu esposti għal BLINCYTO matul l-istudji kliniči ta' faži II u faži III deskritti hawn taħt.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO imqabbla ma' kimoterapija ta' kura standard (SOC – standard of care) gew evalwati fi studju ta' faži III randomised, open-label u b'aktar minn centrū wieħed (TOWER). Pazjenti eligibbli kellhom età ta' ≥ 18 -il sena u stat ta' ECOG ta' ≤ 2 b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti (kellhom $> 5\%$ tal-blasts fil-mudullun u jew marda li reġgħet feġġet fi kwalunkwe ħin wara HSCT alloġeniku, marda mhux ittrattata li reġgħet feġġet għall-ewwel darba bl-ewwel remissjoni b'tul ta' < 12 -il xahar, jew li ma rrispondietx għall-aħħar terapija).

Il-pazjenti kienu randomised 2:1 biex jirċievu BLINCYTO jew 1 minn 4 korsijiet ta' kimoterapija SOC ewlenja, speċifikata minn qabel u magħżula mill-investigatur. Randomisation kienet stratifikata skont l-età (età ta' < 35 sena kontra ≥ 35 sena), terapija ta' salvataġġ preċedenti (iva kontra le), u HSCT alloġeniku preċedenti (iva kontra le) kif evalwat fiż-żmien tal-kunsens. Id-demografici u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ grupp (ara tabella 3).

Tabella 3. Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju ta' faži III (TOWER)

Karatteristiċi	BLINCYTO (N = 271)	Kimoterapija SOC (N = 134)
Età		
Medjan, snin (min, max)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Medja, snin (SD)	40.8 (17.1)	41.1 (17.3)
≥ 65 Sena, n (%)	33 (12.2)	15 (11.2)
Terapija ta' salvataġġ preċedenti	164 (60.5)	80 (59.7)
0	114 (42.1)	65 (48.5)
1	91 (33.6)	43 (32.1)
≥ 2	66 (24.3)	26 (19.4)
alloHSCT preċedenti	94 (34.7)	46 (34.3)
Stat ta' ECOG - n (%)		
0	96 (35.4)	52 (38.8)
1	134 (49.4)	61 (45.5)
2	41 (15.1)	20 (14.9)
Stat rezistenti - n (%)		
Rezistenti għal terapija primarja	46 (17.0)	27 (20.1)
Rezistenti għal terapija ta' salvataġġ	87 (32.1)	34 (25.4)
Massimu ta' blasts tal-mudullun ċentrali/lokali - n (%)		
$\geq 50\%$	201 (74.2)	104 (77.6)

AlloHSCT = trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi alloġenici

SOC = standard of care [kura standard]

BLINCYTO ngħata bhala infużjoni kontinwa fil-vini. Fl-ewwel čiklu, id-doża tal-bidu kienet 9 mcg/jum għal ġimġha 1, imbagħad 28 mcg/jum għat-3 ġimġħat li fadal. Id-doża mmirata ta' 28 mcg/jum ingħatat f'ċiklu 2 u f'ċikli sussegwenti b'bidu f'jum 1 ta' kull čiklu. Aġġustament fid-doża kien possibbli f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Mill-267 pazjent li rċevew BLINCYTO, in-numru medju ta' čikli ta' trattament kompluti kien 2.0; mill-109 pazjenti li rċivew kimoterapija SOC, l-ghadd medju ta' čikli ta' trattament kien 1.3.

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza globali (OS – *overall survival*). L-OS medjana kienet ta' 4.0 xhur (CI ta' 95%: 2.9, 5.3) fil-grupp ta' kimoterapija SOC meta mqabbel ma' 7.7 xhur (CI ta' 95%: 5.6, 9.6) fil-grupp ta' BLINCYTO. Il-proporziòn ta' periklu (CI ta' 95%) kien 0.71 (0.55, 0.93) bejn il-gruppi ta' trattament li jiffavorixxi BLINCYTO, li indika tnaqqis ta' 29% fir-rata ta'

periklu fil-grupp ta' BLINCYTO (valur p = 0.012 (test log-rank stratifikat)), ara figura 1. Il-konsistenza fir-riżultati ta' OS kienet murija fis-sottogruppi permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni.

Riżultati konsistenti kienu osservati wara c-ċensura fil-ħin ta' HSCT; l-OS medjana, iċċensurata fil-ħin ta' HSCT, kienet 6.9 xhur (CI ta' 95%: 5.3, 8.8) fil-grupp ta' BLINCYTO u 3.9 xhur (CI ta' 95%: 2.8, 4.9) fil-grupp ta' SOC (HR, 0.66; CI ta' 95%: 0.50, 0.88; valur p = 0.004). Ir-rata ta' mortalità wara alloHSCT fost dawk li rrisppondew b'mod komplut li ma rċivewx terapija kontra l-lewkimja kienet 10/38 (26.3%; CI ta' 95%: 13.4, 43.1) fil-grupp ta' BLINCYTO u 3/12 (25%; CI ta' 95%: 5.5, 57.2) fil-grupp ta' SOC; din ir-rata ta' mortalità 100 jum wara alloHSCT kienet 4/38 (12.4%; CI ta' 95%: 4.8%, 29.9%) fil-grupp ta' BLINCYTO u 0/12 (0%; CI ta' 95%: mhux stmat) fil-grupp ta' SOC. Ir-riżultati tal-effikaċja minn punti finali ewlenin oħra fl-istudju huma miġbura fil-qosor f'tabbera 4.

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali

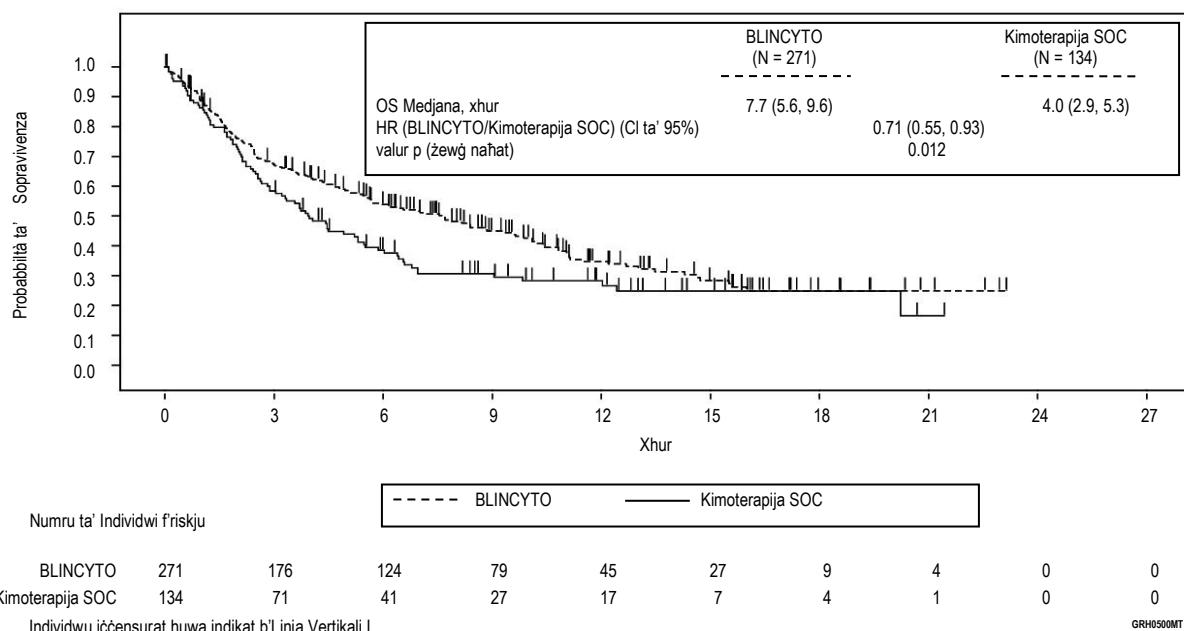


Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'età ta' ≥ 18 -il sena b'ALL bi prekursur B li reġħhet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Kimoterapija SOC (N = 134)
Remissjoni shiha (CR - complete remission)		
CR ^a /CRh ^{*b} /CRI ^c , n (%) [CI ta' 95%]	119 (43.9) (37.9, 50.0)	33 (24.6) (17.6, 32.8)
Differenza fit-trattament [CI ta' 95%]		19.3 (9.9, 28.7)
Valur p		< 0.001
CR, n (%) [CI ta' 95%]	91 (33.6) (28.0, 39.5)	21 (15.7) (10.0, 23.0)
Differenza fit-trattament [CI ta' 95%]		17.9 (9.6, 26.2)
Valur p		< 0.001
Sopravivenza mingħajr avveniment^d		
Estimu ta' 6 xhur % [CI ta' 95%]	30.7 (25.0, 36.5)	12.5 (7.2, 19.2)
Estimu ta' 18-il xahar % [CI ta' 95%]	9.5 (5.1, 15.6)	7.9 (3.7, 14.2)
HR [CI ta' 95%]		0.55 (0.43, 0.71)
Tul ta' żmien ta' rispons ematologiku-		
Żmien medjan għall-avveniment [CI ta' 95%]		
CR	8.3 (5.7, 10.7)	7.8 (2.2, 19.0)
CR/CRh [*] /CRI	7.3 (5.8, 9.9)	4.6 (1.8, 19.0)

	BLINCYTO (N = 271)	Kimoterapija SOC (N = 134)
Rispons MRD^e għal CR/CRh*/CRi		
Pazjenti b'MRD li setghu jiġu evalwati (%) [CI ta' 95%] ^f	74/97 (76.3) (66.6, 84.3)	16/33 (48.5) (30.8, 66.5)
Tul ta' żmien ta' rispons MRD- Żmien medjan ghall-avveniment [CI ta' 95%]	4.5 xhur (3.6, 9.0)	3.8 xhur (1.9, 19.0)
alloHSCT wara l-linja baži - n (%)		
Individwi kollha	65 (24)	32 (23.9)
Persuni li rrispondew b'mod ematologiku (CR/CRh*/CRi)	50 (42.0)	18 (54.5)
Żmien għal alloHSCT fost il-pazjenti kollha li kellhom trapjant Żmien medjan ghall-avveniment (Firxa interkwartili)	3.7 xhur (3.0, 5.3) (N = 65)	3.1 xhur (2.6, 4.3) (N = 32)
Żmien għal alloHSCT fost persuni li kellhom rispons ta' CR/CRh*/CRi Żmien medjan ghall-avveniment [CI ta' 95%] (stima KM)	11.3 xhur (5.2, NE) (N = 119)	3.6 xhur (2.3, 7.2) (N = 33)
Mortalità 100 jum wara alloHSCT		
n/N (%), [CI ta' 95%]	4/38, 12.4% (4.8, 29.9)	0/12, 0.0% (0.0, NE)

^a CR kienet iddefinita bhala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru shiħ tal-ġħadd ta' ġelluli tad-demm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru u ġħadd assolut ta' newtrophili [ANC - absolute neutrophil counts] > 1 000/mikrolitru).

^b CRh* (Remissjoni shiħa b'irkupru ematologiku parpjali) kienet definita bhala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru parpjali tal-ġħadd ta' ġelluli tad-demm periferali (plejtlits > 50 000/mikrolitru u ANC > 500/mikrolitru).

^c CRi (Remissjoni shiħa b'irkupru ematologiku mhux shiħ) kienet definita bhala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru mhux komplut tal-ġħadd ta' ġelluli tad-demm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru jew ANC > 1 000/mikrolitru).

^d Żmien ta' EFS kien ikkalkulat mill-ħin ta' randomisation sad-data tal-istima tal-marda li tindika li l-marda reġgħet feġġet wara li jinkiseb CR/CRh*/CRi jew mewt, skont liema jseħħi l-ewwel. L-individwi li ma jilhqqu CR/CRh*/CRi fi żmien 12-il ġimgħa mill-bidu tat-trattament huma kkunsidrati bħala li ma rrispondewx għat-trattament u jingħataw tul ta' żmien ta' EFS ta' ġurnata waħda.

^e Rispons ta' MRD (marda residwa minima) kien definit bħala MRD permezz ta' PCR jew flow cytometry < 1 x 10⁻⁴.

^f Pazjenti li kisbu CR/CRh*/CRi u kellhom stima ta' MRD li setgħet tigi evalwata wara l-linja baži.

Kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħha

F'dan l-istudju open-label, il-Kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħha (HRQoL - *Health related quality of life*) irrapprtata mill-pazjenti ġiet imkejla bl-użu tal-Kwestjonarju tal-Kwalità tal-ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Ričerka u t-Trattament tal-Kancer - Core 30 (EORTC QLQ-C30 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30). F'analizi post hoc tas-sensittivită, meta mqabbel ma' SOC, BLINCYTO b'mod konsistenti ittardja l-ħin sa deterjorament klinikament sinifikanti ta' HRQoL (aggravar ta' ≥ 10 punti mil-linjal baži) għall-istat ta' saħħha globali [medjan ta' BLINCYTO kontra SOC: 8.1 xhur kontra 1.0 xahar; HR = 0.60 (CI ta' 95% = 0.42, 0.85)], skali funzjonali, skali ta' sintomi u oggettivi individwali. Peress li r-riżultati tal-kwalità tal-ħajja marbuta mas-saħħha huma bbażati fuq analizi post-hoc tas-sensittivită, iriżultati għandhom jiġi interpretati b'kawtela.

BLINCYTO kien evalwat ukoll fi studju ta' fażi II, open-label, multiċentriku u bi grupp wieħed ta' 189 pazjent (MT103-211). Il-pazjenti eligibbi kellhom ≥ 18-il sena u kellhom ALL bi prekursur B negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia li reġgħet feġġet jew rezistenti (li reġgħet feġġet mal-ewwel perjodu ta' remissjoni ta' ≤ 12-il xahar fl-ewwel terapija ta' salvataġġ, jew li reġgħet feġġet jew saret rezistenti wara l-ewwel terapija ta' salvataġġ, jew li reġgħet feġġet fi żmien 12-il xahar ta'

trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiči (HSCT - *hematopoietic stem cell transplantation*) allogeniku, u kellha $\geq 10\%$ blasts fil-mudullun).

Medikazzjoni minn qabel, doža ta' BLINCYTO għal kull čiklu ta' trattament u mnejn jingħata kienu identici għal dawk fl-istudju ta' fażi III. Il-pazjenti nghataw medikazzjoni minn qabel bi profilassi ta' fluwidu ċerebrospinali obbligatorja li kienet tikkonsisti minn kors ġot-teka skont il-linji gwida istituzzjonali jew nazzjonali fi żmien ġimġha qabel il-bidu tat-trattament bi BLINCYTO. BLINCYTO nghata bħala infużjoni kontinwa ġol-vini. Fl-ewwel čiklu, id-doža tal-bidu kienet 9 mcg/jum għal ġimġha 1, imbagħad 28 mcg/jum għat-3 ġimġħat li fadal. Id-doža mmirata ta' 28 mcg/jum ingħatat fiċ-čiklu 2 u c-ċikli sussegwenti b'bidu f'jum 1 ta' kull čiklu. L-aġġustament fid-doža kien possibbli fil-każ ta' reazzjonijiet avversi. Il-popolazzjoni ttrattata kienet tinkludi 189 pazjent li rċevel tal-anqas infużjoni waħda ta' BLINCYTO; in-numru medju ta' čikli għal kull pazjent kien ta' 1.6. Il-pazjenti li kellhom rispons għal BLINCYTO iżda li l-ALL tagħhom reġgħet feġġet, kellhom l-għażla li jerġgħu jingħataw it-trattament bi BLINCYTO. Fost il-pazjenti ttrattati, l-eti medjana kienet ta' 39 sena (medda: 18 sa 79 sena, li kienu jinkludu 25 pazjent ta' ≥ 65 sena) 64 minn 189 (33.9%) kienu sottoposti għal HSCT qabel ma rċevel BLINCYTO u 32 minn 189 (16.9%) kienu rċevel iż-żejjed minn 2 terapiji ta' salvataġġ preċedenti.

Il-punt ta' tmiem primarju kien ir-rata ta' remissjoni shiħa/remissjoni shiħa b'irkupru ematoloġiku parpjali (CR/CRh* - *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*) fi żmien 2 čikli ta' trattament bi BLINCYTO. Wieħed u tmenin minn 189 (42.9%) pazjent kisbu CR/CRh* fl-ewwel 2 čikli ta' trattament u l-maġġoranza tar-risponsi (64 minn 81) seħħew fl-ewwel čiklu ta' trattament. Fil-popolazzjoni tal-anzjani (≥ 65 sena) 11 minn 25 pazjent (44.0%) kisbu CR/CRh* fl-ewwel 2 čikli ta' trattament (ara sezzjoni 4.8 għas-sigurta fl-anzjani). Erba' pazjenti kisbu CR matul iċ-ċikli ta' konsolidazzjoni, li rriżultat f'rata kumulattiva ta' CR ta' 35.4% (67/189, CI ta' 95%: 28.6% - 42.7%). Tnejn u tletin minn 189 (17%) pazjent kellhom HSCT allogeniku f'CR/CRh* indotta minn BLINCYTO (ara tabella 5).

Tabella 5. Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ≥ 18 -il sena b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva ghall-kromosoma ta' Philadelphia (MT103-211)

	n (%) n = 189	CI ta' 95%
Remissjoni shiħa (CR - <i>complete remission</i>) ¹ /Remissjoni shiħa b'irkupru ematoloġiku parpjali (CRh* - <i>complete remission with partial haematological recovery</i>) ²	81 (42.9%)	[35.7% – 50.2%]
CR	63 (33.3%)	[26.7% – 40.5%]
CRh*	18 (9.5%)	[5.7% – 14.6%]
Mudullun ipoplastiku jew aplastiku mingħajr blasts ³	17 (9.0%)	[5.3% – 14.0%]
Remissjoni parpjali ⁴	5 (2.6%)	[0.9% – 6.1%]
Sopravivenza mingħajr rikaduta ⁵ (RFS - <i>relapse-free survival</i>) għal CR/CRh*	5.9 xhur	[4.8 sa 8.3 xhur]
Sopravivenza globali	6.1 xhur	[4.2 sa 7.5 xhur]

¹ CR kienet iddefinita bhala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, ebda evidenza ta' mard, u rkupru shiħ tal-ġħadd ta' ċelluli tad-demm periferali (plejtlits $> 100,000/\text{mikrolitru}$ u ghadd assolut ta' newtrophili [ANC - absolute neutrophil counts] $> 1\,000/\text{mikrolitru}$).

² CRh* kienet definita bhala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, ebda evidenza ta' mard, u rkupru parpjali tal-ġħadd taċ-ċelluli tad-demm periferali (plejtlits $> 50\,000/\text{mikrolitru}$ u ANC $> 500/\text{mikrolitru}$).

³ Il-mudullun ipoplastiku jew aplastiku hieles minn blasts kien definit bhala blasts tal-mudullun ta' $\leq 5\%$, ebda evidenza ta' mard, irkupru insuffiċjenti tal-ġħadd taċ-ċelluli tad-demm periferali: plejtlits $\leq 50\,000/\text{mikrolitru}$ u/jew ANC $\leq 500/\text{mikrolitru}$.

⁴ Remissjoni parpjali kienet definita bhala blasts tal-mudullun ta' 6% sa 25% b'mill-inqas tnaqqis ta' 50% mil-linja bażi.

⁵ Rikaduta kienet definita bhala irkadar ematoloġiku (blasts fil-mudullun akbar minn 5% wara CR) jew rikaduta ekstramedullari.

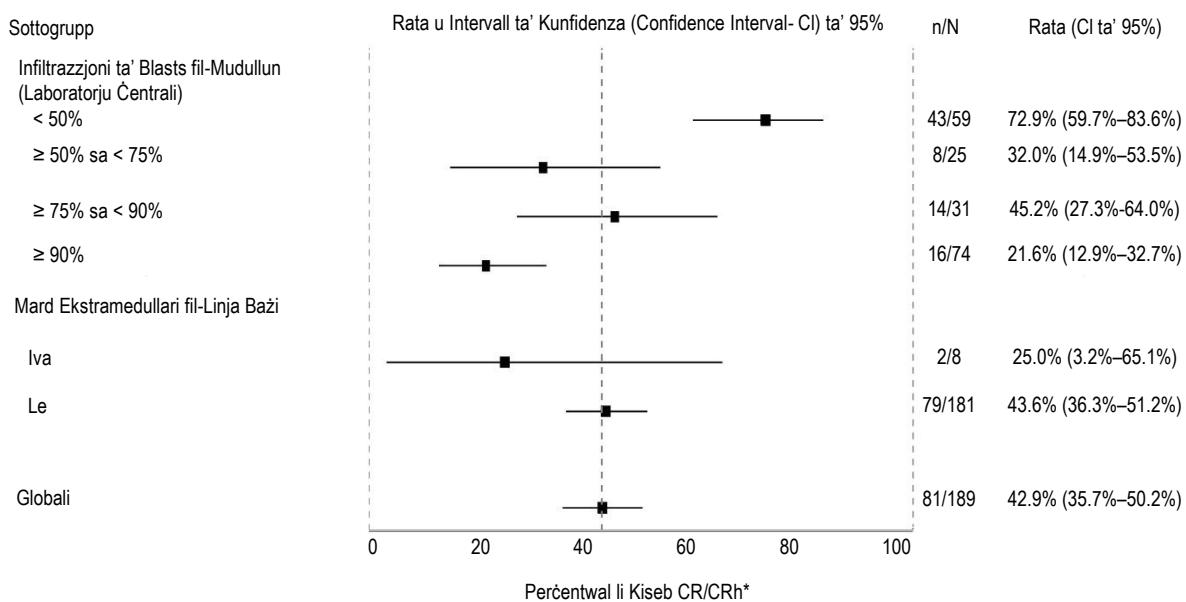
F'analizi esploratorja specifikata minn qabel, 60 minn 73 pazjent evalwati ghall-mard residwu minimu (MRD - *minimal residual disease*) b'CR/CRh* (82.2%) kellhom ukoll rispons ta' MRD (definit bhala MRD b'reazzjoni katina tal-polymerase [PCR - *polymerase chain reaction*] < 1 x 10⁻⁴).

Il-pazjenti li kellhom HSCT alloġeniku preċedenti kellhom rati ta' rispons simili għal dawk mingħajr HSCT preċedenti, pazjenti aktar anzjani kellhom rati ta' rispons simili għal dawk ta' pazjenti ta' età aktar żgħira, u l-ebda differenza sostanzjali ma kienet osservata fir-rati ta' remissjoni fuq il-baži tan-numru ta' linji ta' trattament ta' salvataġġ preċedenti.

F'pazjenti b'mard ekstramedullari mhux fit-testikoli/mhux fis-CNS (definit bhala mill-inqas ferita waħda ≥ 1.5 cm) meta kienu eżaminati (N = 8/189), ir-rati ta' rispons kliniku (25% [CI ta' 95%: 3.2-65.1] kienu aktar baxxi meta mqabbla ma' pazjenti bl-ebda evidenza ta' mard ekstramedullari (N = 181, 43.6% [CI ta' 95%: 36.3 - 51.2]) (ara figura 2).

Il-pazjenti bl-ogħla piżi ta' tumur kif imkejjel bil-perċentwal ta' ċelluli blast fil-mudullun fil-linjal Baži (≥ 90%) xorta kellhom rispons b'rilevanza klinika b'rata ta' CR/CRh* ta' 21.6% (CI ta' 95%: 12.9 – 32.7) (ara figura 2). Il-pazjenti b'piżi ta' tumur baxx (< 50%) kellhom l-ahjar rispons għat-trattament bi BLINCYTO b'rata ta' CR/CRh* ta' 72.9% (CI ta' 95%: 59.7 – 83.6).

Figura 2. Forest plot tar-Rata ta' CR/CRh* matul l-ewwel żewġ čikli għall-istudju MT103-211 (sett ta' analizi primarja)



n = numru ta' pazjenti li kisbu CR jew CRh* fl-ewwel żewġ čikli ta' trattament fis-sottogrups speċifikat.
N = numru totali ta' pazjenti fis-sottogrups speċifikat.

Hemm dejta limitata f'pazjenti bl-ewwel rikaduta li tkun seħħet tard ta' ALL b'prekursur B definita bhala rikaduta li seħħet aktar minn 12-il xahar wara l-ewwel remissjoni jew aktar minn 12-il xahar wara HSCT fl-ewwel remissjoni. Fl-istudji kliniči ta'fażi II, 88.9% (8/9) tal-pazjenti bl-ewwel rikaduta li tkun seħħet tard, kif definit fl-istudji individwali, kisbu CR/CRh* fl-ewwel 2 čikli ta' trattament, bi 62.5% (6/9) li kisbu rispons ta' MRD u 37.5% (3/9) li kellhom HSCT alloġeneiku wara t-trattament bi BLINCYTO. Is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) medjana kienet ta' 17.7 xhur (CI ta' 95%: 3.1 – mhux estimabbi).

Fl-istudju ta' fażi III randomised, open-label u b'aktar minn ċentru wieħed (TOWER), 70% (7/10) tal-pazjenti li jkunu għaddew minn trapjant bl-ewwel rikaduta li tkun seħħet tard trattati bi BLINCYTO meta mqabbla ma' 20% (1/5) ittrattati b'kimoterapija SOC kisbu CR/CRh* fl-ewwel żewġ čikli tat-trattament. Hamsin fil-mija (5/10) meta mqabbla ma' 0% (0/5) kisbu rispons ta' MRD u 20% (2/10)

meta mqabbla ma' 40% (2/5) kellhom HSCT allogeniku wara t-trattament. L-OS medjana kienet 15.6 xhur (CI ta' 95%: 5.5 – ma jistax jiġi stmat) għall-grupp ta' BLINCYTO u 5.3 xhur (CI ta' 95%: 1.1 – ma jistax jiġi stmat) għall-grupp ta' kimoterapija SOC.

ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia f'pazjenti aduli

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO ġew evalwati fi studju ta' fażi II open-label u b'aktar minn centru wieħed u bi grupp wieħed (ALCANTARA). Pazjenti eligibbli kienu tal-età ta' ≥ 18 -il sena b'ALL bi prekursur B pozittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia: li reġgħet feġġet jew rezistenti għal mill-inqas inibitur tat-tyrosine kinase (TKI) wieħed tat-tieni generazzjoni jew wara; JEW intolleranti għal TKI tat-tieni generazzjoni, u intolleranti jew rezistenti għal imatinib mesylate.

BLINCYTO ngħata bħala infużjoni kontinwa ġol-vini. Fl-ewwel čiklu, id-doża tal-bidu kienet 9 mcg/jum għal ġimgha 1, imbagħad 28 mcg/jum għat-3 ġimħat li kien fadal. Id-doża ta' 28 mcg/jum ingħatat fiċ-ċiklu 2 u ċ-ċikli sussegwenti li bdew f'jum 1 ta' kull ċiklu. Aġġustament fid-doża kien possibbli f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Il-popolazzjoni ttrattata kienet tinkludi 45 pazjent li rċevew tal-anqas infużjoni wħħda ta' BLINCYTO; in-numru medju ta' ċikli tat-trattament kien ta' 2.2 (ara tabella 6 għal demografija tal-pazjent u karatteristiċi fil-linja bażi).

Tabella 6. Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju ta' fażi II (ALCANTARA)

Karatteristiċi	BLINCYTO (N = 45)
Età	
Medjan, snin (min, max)	55 (23, 78)
Medja, snin (SD)	52.8 (15)
≥ 65 Sena u < 75 sena, n (%)	10 (22.2)
≥ 75 Sena, n (%)	2 (4.4)
Irgiel, n (%)	24 (53.3)
Razza, n (%)	
Asjatika	1 (2.2)
Sewda (jew Amerikan Afrikan)	3 (6.7)
Oħra	2 (4.4)
Bajda	39 (86.7)
Storja tal-Mard, n (%)	
Qabel it-trattament TKI ^a	
1	7 (15.6)
2	21 (46.7)
≥ 3	17 (37.8)
Terapija ta' salvataġġ preċċidenti	31 (61.9)
alloHSCT ^b preċċidenti	20 (44.4)
Blasts fil-mudullun ^c , n (%)	
$\geq 50\%$ sa $< 75\%$	6 (13.3)
$\geq 75\%$	28 (62.2)

^a Numru ta' pazjenti li fallew ponatinib = 23 (51.1%)

^b alloHSCT = trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiċi allogenici

^c ivvalutati b'mod ċentrali

Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-rata CR/CRh* f'żewġ ċikli tat-trattament bi BLINCYTO. Sittax mill-45 (35.6%) pazjent kisbu CR/CRh* fl-ewwel żewġ ċikli tat-trattament. Mis-16-il pazjent b'CR/CRh* fl-ewwel żewġ ċikli, 12 minn 14-il pazjent (85.7%) b'CR u 2 minn 2 (100%) pazjenti b'CRh* kisbu wkoll rispons MRD komplut (ara tabella 7).

Żewġ pazjenti kisbu CR matul iċ-ċikli sussegwenti, li rriżultat f'rata kumulattiva ta' CR ta' 35.6% (16 minn 45; CI ta' 95%: 21.9 – 51.2). Hamsa minn 16-il pazjent (31.3%) kellhom HSCT allogeniku f'CR/CRh* indotta minn BLINCYTO.

Tabella 7. Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ≥ 18-il sena b'leukimja limfoblastika akuta (ALL - acute lymphoblastic leukaemia) bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pozittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (ALCANTARA)

	N = 45
Remissjoni shiha (CR) ^a /Remissjoni shiha bi rkupru ematoloġiku parzjali (CRh*) ^b , n (%) [CI ta' 95%]	16 (35.6) [21.9, 51.2]
CR	14 (31.1) [18.2, 46.6]
CRh*	2 (4.4) [0.5, 15.1]
CRI ^c (mingħajr CRh*), n (%) [CI ta' 95%]	2 (4.4) [0.5, 15.1]
Mudullun ipoplastiku jew aplastiku ħieles minn blasts (mingħajr CRI) ^d , n (%) [CI ta' 95%]	3 (6.7) [1.4, 18.3]
Remissjoni parzjali ^e , n (%) [CI ta' 95%]	2 (4.4) [0.5, 15.1]
Rispons MRD komplut ^f , n (%) [CI ta' 95%]	18 (40.0) [25.7, 55.7]
Sopravivenza mingħajr Rikaduta Medjana ^g (RFS) għal CR/CRh* [CI ta' 95%]	6.7 xhur [4.4 għal NE ^h]
Sopravivenza Globali Medjana [CI ta' 95%]	7.1 xhur [5.6 għal NE ^h]

^a CR kienet definita bhala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru shiħi tal-ghadd ta' ġelluli tad-demm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru u ghadd assolut ta' newtrophili [ANC - absolute neutrophil counts] > 1 000/mikrolitru).

^b CRh* kienet definita bhala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru parzjali tal-ghadd taċ-ċelluli tad-demm periferali (plejtlits > 50 000/mikrolitru u ANC > 500/mikrolitru).

^c CRI (remissjoni shiha bi rkupru ematoloġiku mhux shiħi) kienet definita bhala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru mhux komplut tal-ghadd ta' ġelluli tad-demm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru jew ANC > 1 000/mikrolitru).

^d Il-mudullun ipoplastiku jew aplastiku ħieles minn blasts kien definit bhala blasts fil-mudullun ta' ≤ 5%, l-ebda evidenza ta' mard, ir-kupru insuffiċjenti tal-ghadd periferali: plejtlits ≤ 50 000/mikrolitru u/jew ANC ≤ 500/mikrolitru.

^e Remissjoni parzjali kienet definita bhala blasts fil-mudullun ta' 6% sa 25% b'mill-inqas tnaqqis ta' 50% mil-linja baži.

^f Rispons MRD komplut kien definit bhala n-nuqqas ta' MRD identifikabbli kkonfermata f'assagiġ b'sensittività minima ta' 10⁻⁴.

^g Rikaduta kienet definita bhala ir-kadar ematoloġiku (blasts fil-mudullun akbar minn 5% wara CR) jew rikaduta ekstramedullari.

^h NE = ma jistax jiġi stmat

Il-pazjenti bl-ogħla piżi ta' tumur kif imkejjel bil-perċentwal ta' ġelluli blast fil-mudullun fil-linja baži ($\geq 50\%$) xorta kellhom respons b'rilevanza klinika b'rata ta' CR/CRh* ta' 26.5% (CI ta' 95% 12.9 – 44.4). Il-pazjenti b'piżi ta' tumur baxx (< 50%) kellhom l-ahjar respons għat-trattament bi BLINCYTO b'rata ta' CR/CRh* ta' 63.6% (CI ta' 95% 30.8 – 89.1). Għal pazjenti b'għadd għoli ta' ġelluli tad-demm bojod periferali ($\geq 3.0 \times 10^9/L$), ir-rata ta' respons kienet ta' 27.3% (CI ta' 95% 10.7 – 50.2) filwaqt li l-perċentwal ta' respons għal dawk b'għadd aktar baxx ta' ġelluli tad-demm bojod (< 3.0 $\times 10^9/L$) kienet ta' 43.5% (CI ta' 95% 23.2 – 65.5).

Effetti ta' trattament f'sottogruppi evalwabbi (eż. status ta' mutazzjoni, ghadd ta' TKIs preċedenti, status ta' HSCT preċedenti, u rikaduta mingħajr HSCT preċedenti) kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali. Pazjenti b'mutazzjoni T315I, mutazzjonijiet oħra, jew anormalitajiet ċitoġenici addizzjonali rrispondew b'rata simili meta mqabbla ma' dawk li ma kellhomx dawn il-mutazzjonijiet jew anormalitajiet.

ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD ġew evalwati fi studji ta' fażi II open-label, b'aktar minn ġentru wieħed u bi grupp wieħed (BLAST). Il-pazjenti eligibbli kienu tal-età ta' ≥ 18 -il sena mingħajr HSCT minn qabel, kienu rċevew mill-inqas 3 blokok ta' terapija ta' induzzjoni standard għal ALL, kienu f'remissjoni ematoloġika shiħa (definita

bħala < 5% blasts fil-mudullun, għadd assolut ta' newtrophili ≥ 1 000/mikrolitri, plejtlits ≥ 50 000/mikrolitri, u livell ta' emoglobinija ≥ 9 g/dL) u kellhom insuffiċjenza molekulari jew rikaduta molekulari (definita bħala MRD ≥ 10⁻³), ara tabella 8. L-istatus ta' MRD fl-iskrining kien determinat minn aspirazzjonijiet tal-mudullun permezz ta' citometrija tal-fluss jew reazzjoni katina tal-polimeraži (PCR) f'sensittività baxxa ta' 10⁻⁴ abbaži ta' evalwazzjonijiet lokali fuq il-post. Laboratorju centrali kkonferma sussegwentement livelli ta' MRD minn PCR. L-interpretazzjoni finali ta' riżultati ta' MRD segwiet linji gwida tal-Konsorżju EuroMRD.

Tabella 8. Demografija u Karatteristiċi fil-Linja Baži fl-Istudju MRD (BLAST)

Karatteristiċi	BLINCYTO (N = 116)
Età	
Medjan, snin (min, max)	45 (18, 76)
Medja, snin (SD)	44.6 (16.4)
≥ 65 sena, n (%)	15 (12.9)
Irgiel, n (%)	68 (58.6)
Razza, n (%)	
Asjatika	1 (0.9)
Ohra (imħallta)	1 (0.9)
Bajda	102 (87.9)
Mhux magħrufa	12 (10.3)
Storja ta' rikaduta, n (%)	
Pazjenti fl-ewwel CR	75 (64.7)
Pazjenti fit-tieni CR	39 (33.6)
Pazjenti fit-tielet CR	2 (1.7)
Livell ta' MRD fil-linja baži*, n (%)	
≥ 10 ⁻¹ u < 1	9 (7.8)
≥ 10 ⁻² u < 10 ⁻¹	45 (38.8)
≥ 10 ⁻³ u < 10 ⁻²	52 (44.8)
< 10 ⁻³	3 (2.6)
Taħt il-limitu inferjuri ta' kwantifikazzjoni	5 (4.3)
Mhux magħruf	2 (1.7)

* Ivvalutat b'mod ċentrali f'assagġġ b'sensittività minima ta' 10⁻⁴

BLINCYTO ngħata bħala infużjoni kontinwa ġol-vini. Pazjenti rċevew BLINCYTO b'doża kostanti ta' 15 mcg/m²/jum (ekwivalenti għad-doż-ġġiekk rakkomandat ta' 28 mcg/jum) għaċ-ċikli kollha tat-trattament. Pazjenti rċevew sa 4 ċikli tat-trattament. Aġġustament fid-doża kien possibbi f'każ ta' reazzjoni avversi. Il-popolazzjoni ttrattata kienet tinkludi 116-il pazjent li rċevew tal-anqas infużjoni waħda ta' BLINCYTO; in-numru medju ta' ċikli tat-trattament kompluti kien ta' 1.8 (medda: 1 sa 4).

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons MRD komplut f'ċiklu wieħed ta' trattament ta' BLINCYTO. Tmienja u tmenin mill-113-il-pazjent (77.9%) evalwabbli kisbu rispons MRD komplut wara' ċiklu wieħed ta' trattament; ara tabella 9. Żewġ individwi kisbu rispons MRD komplut b'ċiklu wieħed addizzjonali ta' BLINCYTO. Ir-rati ta' rispons MRD skont l-età u l-livell ta' MRD fis-sottogruppi tal-linjal baži kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġeneral. RFS f'pazjenti b'ALL bi prekursur B negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia fi 18-il xahar iċċensurata f'HSCT jew kimoterapija wara BLINCYTO kienet 54% (33%, 70%). RFS fi 18-il xahar mhux iċċensurata f'HSCT jew kimoterapija wara BLINCYTO kienet 53% (44%, 62%).

Tabella 9. Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'età ta' ≥ 18 -il sena b'ALL bi prekursur B pozittiva għal MRD (BLAST)

Rispons MRD komplut ^a , n/N (%), [95% CI]	88/113 ^b (77.9) [69.1-85.1]
età ta' ≥ 65 sena	12/15 (80.0) [51.9-95.7]
Pazjenti fl-ewwel CR	60/73 (82.2) [71.5-90.2]
Pazjenti fit-tieni CR	27/38 (71.1) (54.1-84.6)
Pazjenti fit-tielet CR	1/2 (50.0) [1.3-98.7]
Tul ta' żmien ta' rispons MRD komplut [95% CI]	17.3 xhur [12.6-23.3]

^a Rispons MRD komplut gie definit bħala n-nuqqas ta' MRD identifikabbli kkonfermata f'assagiġġ b'sensittivitā minima ta' 10^{-4} .

^b Mija u tlettax-il pazjent (97.4%; 113/116) kienu inklużi fis-sett tal-analiżi shiħ tal-punt tat-tmiem primarju.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO mqabbla ma' kimoterapija ta' konsolidazzjoni ta' kura standard (SOC – *standard of care*) gew evalwati fi studju randomised, ikkontrollat, open-label u b'aktar minn centrū wieħed (20120215). Il-pazjenti eligibbli kellhom età ta' bejn 28 jum u 18-il sena b'ALL bi prekursur B negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia li reggħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra u kellhom $< 25\%$ blasts fil-mudullun. Il-pazjenti f'riskju għoli ġew iddefiniti skont il-kriterji ta' IntReALL. Pazjenti b'patologija tas-CNS klinikament rilevanti li teħtieg trattament (eż., epilessija instabbi) jew b'evidenza ta' involviment attwali tas-CNS minn ALL kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew irregistrati u randomised wara l-induzzjoni u 2 blokok ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni.

Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jircieu BLINCYTO jew it-tielet blokka ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni ta' SOC. Il-pazjenti fil-grupp ta' BLINCYTO rċivew čiklu wieħed ta' BLINCYTO bħala infużjoni kontinwa ġol-vini ta' 15 mcg/m²/jum fuq 4 gimħat (id-doża massima ta' kuljum ma setgħeth taqbex it-28 mcg/jum). Aġġustament fid-doża kien possibbli f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Ir-randomisation kienet stratifikasi skont l-età ($<$ sena, sena sa 9 snin, u $>$ 9 snin), l-istatus tal-mudullun kien iddeterminat fi tmiem it-tieni blokka ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni u l-istatus tal-MRD kien iddeterminat fi tmiem l-induzzjoni (blasts $< 5\%$ b'livell tal-MRD $< 10^{-3}$, blasts $< 5\%$ b'livell tal-MRD $\geq 10^{-3}$, u blasts $\geq 5\%$ u $< 25\%$). Id-demografici u l-karatteristiki fil-linjal baži kienu bbilancjati sew bejn iż-żewġ gruppi (ara tabella 10). L-ebda individwu ma kellu HSCT preċedenti.

Tabella 10. Demografija u karatteristiki fil-linjal baži fl-istudju 20120215

Karatteristiki	BLINCYTO (N = 54)	Kimoterapija SOC (N = 54)
Età, n (%)		
< sena	0 (0.0)	0 (0.0)
Sena sa 9 snin	39 (72.2)	38 (70.4)
≥ 10 sa 18-il sena	15 (27.8)	16 (29.6)
Irġiel, n (%)	30 (55.6)	22 (40.7)
Razza, n (%)		
Indjana Amerikana jew Nattivi tal-Alaska	0 (0.0)	0 (0.0)
Asjatika	1 (1.9)	3 (5.6)
Sewda (jew Amerikana Afrikana)	0 (0.0)	3 (5.6)
Nattivi tal-Hawaii jew ta' Gżira Oħra fil-Pacifiku	0 (0.0)	0 (0.0)
Oħra	3 (5.6)	5 (9.3)
Bajda	50 (92.6)	43 (79.6)

Karatteristici	BLINCYTO (N = 54)	Kimoterapija SOC (N = 54)
Okkorrenza u tip ta' kwalunkwe anormalità ġenetika, n (%)		
Le	34 (63.0)	29 (53.7)
Iva	20 (37.0)	25 (46.3)
Iperdiplojdija	6 (11.1)	6 (11.1)
Ipodiplojdija	1 (1.9)	0 (0.0)
t(v;11q23)/arrangament mill-ġdid tal-MLL	0 (0.0)	4 (7.4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3.7)	3 (5.6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3.7)	2 (3.7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0.0)	0 (0.0)
Oħra	9 (16.7)	10 (18.5)
Marda ekstramedullari fir-rikaduta, n (%)		
Le	44 (81.5)	40 (74.1)
Iva	10 (18.5)	14 (25.9)
Čitomorfologija, n (%)		
Blasts < 5%	54 (100.0)	51 (94.4)
Blasts ≥ 5% u < 25%	0 (0.0)	2 (3.7)
Blasts ≥ 25%	0 (0.0)	0 (0.0)
Mħux evalwabbi	0 (0.0)	1 (1.9)
Valur tal-PCR tal-MRD, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18.5)	13 (24.1)
< 10 ⁻⁴	20 (37.0)	22 (40.7)
Żmien mill-ewwel dijanjoži sar-rikaduta (xħur), n (%)		
< 18-il xahar	19 (35.2)	22 (40.7)
≥ 18-il xahar u ≤ 30 xahar	32 (59.3)	28 (51.9)
> 30 xahar	3 (5.6)	4 (7.4)

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza mingħajr avveniment (EFS – *event-free survival*). L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-EFS għal pazjenti ttrattati bi BLINCYTO meta mqabbla ma' kimoterapija ta' konsolidazzjoni ta' SOC. F'pazjenti li rċivew il-kimoterapija ta' konsolidazzjoni ta' SOC, l-istima Kaplan-Meier tal-EFS ta' 36 xahar, bi proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ta' 0.36 (0.19, 0.66) kienet 26.9% (CI ta' 95%: 13.2%, 42.8%) meta mqabbla ma' 55.7% (CI ta' 95%: 37.8%, 70.4%) f'pazjenti li rċivew BLINCYTO. L-effetti tat-trattament fis-sottogruppi (eż. l-età, il-piż tat-tumur/l-istatus tal-MRD, iż-żmien mill-ewwel dijanjoži sar-rikaduta) kienu, b'mod ġenerali, konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali. Ara figura 3 u tabella 11 għar-riżultati tal-effikacċja minn studju 20120215.

Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr avveniment

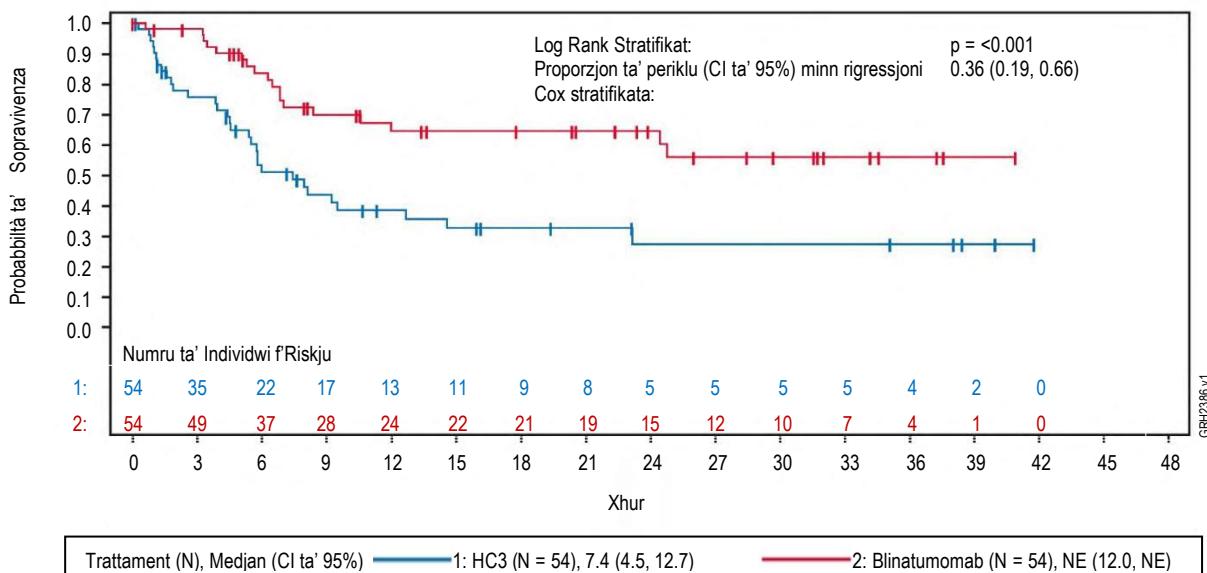


Tabella 11. Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	Kimoterapija ta' SOC (N = 54)
Sopravivenza mingħajr avveniment^a		
Avvenimenti (%)	18 (33.3)	31 (57.4)
Medjan, xhur [CI ta' 95%]	NE ^b [12.0, NE ^b]	7.4 [4.5, 12.7]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^c	0.36 [0.19, 0.66]	
Valur p ^d	< 0.001	
Sopravivenza globali		
Numru ta' mwiet (%)	8 (14.8)	16 (29.6)
Stima ta' 36 xahar (%) [CI ta' 95%]	81.1 [65.5, 90.2]	55.8 [36.9, 71.0]
Proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] ^{c,d}	0.43 [0.18, 1.01]	
Valur p ^{e,f}	0.047	
Rispons MRD^g		
Numru ta' responsi MRD, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89.8)	26/48 (54.2)
[CI ta' 95%]	[77.8, 96.6]	[39.2, 68.6]
Valur p ^{f,i}	< 0.001	

Nota: Riżultati tal-effikaċja mill-analizi primaria (data sas-17 ta' Lulju 2019).

^a Iż-żmien ta' EFS gie kkalkulat mill-ħin tar-randomisation sad-data tar-rikaduta jew piż tat-tumur ta' $\geq 5\%$ u $< 25\%$ blasts wara li nkisbet remissjoni shiha (CR), in-nuqqas li tinkiseb CR fi tmiem it-trattament, tumur malinn sekondarju, jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema seħħet l-ewwel.

^b NE = ma jistax jiġi stmat.

^c Abbażi tal-mudell ta' Cox stratifikat.

^d Il-proporzjon ta' periklu aġġornat ghall-OS (data sal-14 ta' Settembru 2020) kien 0.33 (CI ta' 95%: 0.15 sa 0.72).

^e Il-valur p gie dderivat bl-użu ta' test log-rank stratifikat.

^f Il-punt finali ma ġiex ittestjat b'mod formal. Il-valur p ma ġiex aġġustat ghall-multipliċità.

^g Rispons ta' MRD (marda residwa minima) kien definit bħala MRD permezz ta' PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: in-numru ta' pazjenti li kisbu respons ta' MRD wara li kellhom MRD $\geq 10^{-4}$ jew $< 10^{-4}$ fil-linja baži; n2: in-numru ta' pazjenti vvalutati.

ⁱ Il-valur p gie dderivat bl-użu tat-test Cochran Mantel Haenszel.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO kienu evalwati wkoll fi studju open-label, multiċentriku u bi grupp wieħed f'93 pazjent b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti (it-tieni jew aktar rikaduta tal-mudullum, fi kwalunkwe rikaduta tal-mudullun wara HSCT alloġeniku, jew rikaduta għal

trattamenti oħra, u anke b' > 25% blasts fil-mudullun (MT103-205). Dan kien studju f'żewġ partijiet, parti biex tinstab id-doża biex jigi determinat ir-reġim tad-dožaggx xieraq, segwita minn parti tal-effikaċja bi grupp wieħed li juža dan ir-reġim.

BLINCYTO ngħata bhala infużjoni kontinwa ġol-vini. Fil-parti tal-istudju fejn tinstab id-doża, gew evalwati doži ta' mhux aktar minn 30 mcg/m²/jum. Id-doża rakkomandata għall-partijiet tal-espansjoni farmakokinetika (PK) u l-effikaċja tal-istudju kienet stabbilita għal 5 mcg/m²/jum fil-jiem 1 - 7 u 15 mcg/m²/jum fil-jiem 8 - 28 għaċ-ċiklu 1, u 15 mcg/m²/jum fil-jiem 1 - 28 għal ċikli sussegwenti. L-aġġustament tad-doża kien possibbi f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Il-pazjenti li kellhom rispons għal BLINCYTO iżda li l-ALL tagħhom reġgħet feġġet, kellhom l-għażla li jerġgħu jingħataw it-trattament bi BLINCYTO.

Il-popolazzjoni trattata (fil-partijiet tas-sejbien tad-doża, l-espansjoni PK u l-effikaċja) inkludiet 70 pazjent li rċevew mill-inqas infużjoni waħda ta' BLINCYTO, fid-doża rakkomandata; in-numru medju ta' ċikli tat-trattament kien 1.5. Fost il-pazjenti ttrattati, l-età medjana kienet ta' 8 snin (medda: 7 xħur sa 17-il sena), 40 minn 70 (57.1%) kienu ghaddew minn HSCT alloġeniku qabel ma ngħataw BLINCYTO, u 39 minn 70 (55.7%) kellhom marda refrattorja. Il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom piż tat-tumur għoli ($\geq 50\%$ blasts lewkemiċi fil-mudullun) fil-linja bażi b'medjan ta' 75.5% blasts fil-mudullun.

Għoxrin minn 70 (28.6%) pazjent irċevew CR/CRh* fl-ewwel 2 ċikli ta' trattament fejn 17 minn 20 (85%) seħħew fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Erba' pazjenti kisbu mudullun M1 iżda ma ssodisfawx il-kriterji għall-irkupru tal-ġħadd tad-demm periferali għal CR jew CRh*. Hdax mill-20 pazjent (55%) li kisbu CR/CRh* irċevew HSCT alloġeniku. Is-CR/CRh* għal pazjenti ta' età ta' inqas minn sentejn kien ta' 40.0% (4/10), għal pazjenti bl-età ta' 2 sa 6 snin kien ta' 30.0% (6/20); u għal pazjenti bl-età ta' 7 sa 17-il sena kien ta' 25.0% (10/40). Tliet pazjenti bl-età ta' inqas minn sena reżistenti għal trattament preċedenti u mingħajr alloHSCT preċedenti rċevew ċiklu wieħed ta' BLINCYTO b'doża ta' 5-15 mcg/m²/jum. L-ebda mit-3 individwi bl-età ta' inqas minn sena ma kisbu CR/CRh*, pazjent wieħed kelli marda progressiva (OS 2.3 xħur) u 2 ma rrisondewx għat-trattament (OS 1.1 xħur u 8.7 xħur, rispettivament). It-tip ta' reazzjonijiet avversi osservati fit-tfal kien simili għal dawk osservati fil-popolazzjoni pedjatra inġenerali. Ara tabella 12 għar-riżultati tal-effikaċja.

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja f'pażjenti b'età ta' < 18-il sena b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew reżistenti (MT103-205)

	N = 70
CR ^a /CRh ^b , n (%) [CI ta' 95%]	20 (28.6%) [18.4% – 40.6%]
CR, n (%) [CI ta' 95%]	11 (15.7%) [8.1% – 26.4%]
CRh*, n (%) [CI ta' 95%]	9 (12.9%) [6.1% – 23.0%]
Rispons MRD komplut għal CR /CRh ^c , n1/n2 ^d (%) [CI ta' 95%]	11/20 (55.0%) [31.5 – 76.9]
CR, n1/n2 ^d (%) [CI ta' 95%]	6/11 (54.5%) [23.4 – 83.3]
CRh*, n1/n2 ^d (%) [CI ta' 95%]	5/9 (55.6%) [21.2 – 86.3]
Sopravivenza mingħajr rikaduta medjana ^e (RFS) ^e għal CR/CRh* [CI ta' 95%]	6.8 xħur [2.2 sa 12.0-il xahar]
Sopravivenza globali medjana [CI ta' 95%]	7.5 xħur [4.0 sa 11.8 xħur]
Mortalità 100 jum wara alloHSCT ^f	
n/N (%), [CI ta' 95%]	1/6 (16.7%) [2.5% – 72.7%]

^a CR kienet iddefinita bhala mudullun M1 ($\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun), l-ebda evidenza ta' blasts jiċċirkolaw jew mard ekstramedullari, u rkupru shih tal-ġħadd ta' ċelluli tad-demm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru u għadd assolut ta' newtrophili [ANC - absolute neutrophil counts] > 1 000/mikrolitru) u l-ebda rikaduta fi 28 jum.

^b CRh* kienet definita bhala mudullun M1 ($\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun), l-ebda evidenza ta' blasts jiċċirkolaw jew mard ekstramedullari, u rkupru parzjali tal-ġħadd taċ-ċelluli tad-demm periferali (plejtlits > 50 000/mikrolitru u ANC > 500/mikrolitru) u l-ebda rikaduta fi 28 jum.

^c Rispons MRD komplut L-ebda sinjal identifikabbli għal ċelluli lewkemiċi jew permezz ta' PCR jew citometrija tal-fluss.

^d n1: numru ta' pazjenti li kisbu rispons MRD u l-status ta' remissjoni rispettiv; n2: numru ta' pazjenti li kisbu l-status ta' resmissjoni rispettiv. Wieħed minn dawk li rrispondew għas-CR /CRh* b'data MRD nieqsa kien meqjus bħala MRD-nonresponder

^e Rikaduta kienet definita bħala irkadar ematoloġiku (blasts fil-mudullun akbar minn 25% wara CR) jew rikaduta ekstramedullari.

^f Pazjenti b'HSCT f'remissjoni CR/CRh* (mingħajr ebda aġenti antilewkemiċi użati qabel HSCT) biss huma inkluži.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' blinatumomab tidher linear fuq medda tad-doża minn 5 sa 90 mcg/m²/jum (ekwivalenti għal madwar 9-162 mcg/jum) f'pazjenti adulti. Wara infużjoni kontinwa ġol-vini, il-konċentrazzjoni fis-serum fi stat fiss (*C_{ss} - steady state serum concentration*) inkisbet fi żmien ġurnata u baqgħet stabbli maž-żmien. Iż-żieda fil-valuri medji tas-*C_{ss}* kienet kważi proporzjonali mad-doża fil-medda t-testjata. Fid-doži kliniči ta' 9 mcg/jum u ta' 28 mcg/jum għat-trattament ta' ALL li reggħet feġġet jew reżistenti, is-*C_{ss}* medja (SD) kienet 228 (356) pg/mL u 616 (537) pg/mL, rispettivament. Il-farmakokinetika ta' blinatumomab f'pazjenti b'ALL bi prekursur B pożittiva għal MRD kienet simili għal pazjenti b'ALL li reggħet feġġet jew reżistenti.

Distribuzzjoni

Il-volum medju (SD) stmat tad-distribuzzjoni bbażat fuq il-faži terminali (V_t) kien 4.35 (2.45) L bl-infużjoni kontinwa ġol-vini ta' blinatumomab.

Bijotrasformazzjoni

Ir-rotta metabolika ta' blinatumomab ma gietx ikkaratterizzata. Bħal terapewtiċi tal-proteini oħrajn, blinatumomab huwa mistenni li jiġi metabolizzat f'peptidi żgħar u aċċidi amminiċi permezz ta' rotot kataboliċi.

Eliminazzjoni

It-tnejħha sistemika medja (SD) stmat b'infużjoni kontinwa ġol-vini f'pazjenti li qed jircievu blinatumomab fi studji kliniči kienet ta' 3.11 (2.98) L/siegħa. Il-half-life medja (SD) kienet ta' 2.10 (1.41) siegħa. Ammonti negliġibbli ta' blinatumomab tnejħew fl-awrina fid-doži kliniči t-testjati.

Erja tas-superfiċje tal-ġisem, sess u età

Twettqet analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni sabiex jiġu evalwati l-effetti tal-karatteristici demografici fuq il-farmakokinetika ta' blinatumomab. Ir-riżultati jissuġġerixxu li l-età (7 xhur sa 80 sena) u s-sess ma jinfluwenzawx il-farmakokinetika ta' blinatumomab. L-erja tas-superfiċje tal-ġisem (0.37 sa 2.70 m²) tinfluwenza l-farmakokinetika ta' blinatumomab. Madankollu, l-influwenza fl-adulti hija negliġibbli u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ibbażata fuq id-dožaġġ hija rakkomandata fil-popolazzjoni pedjatrika.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda studju farmakokinetiku formali ma twettaq bi blinatumomab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

L-analiżi farmakokinetika wriet differenza kważi doppja fil-valuri medji tat-tnejħha ta' blinatumomab bejn pazjenti b'disfuzjoni tal-kliewi moderata u dawk b'funzjoni tal-kliewi normali. Madankollu nstabet varjabilità għolja bejn il-pazjenti (CV% sa 96.8%), u l-valuri tat-tnejħha f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi kienu essenzjalment fil-medda osservata f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, ebda impatt ta' rilevanza klinika tal-funzjoni tal-kliewi fuq ir-riżultati kliniči ma huwa mistenni.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda studju farmakokinetiku formali ma twettaq bi blinatumomab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Intużaw il-livelli ta' ALT u AST fil-linja baži sabiex jiġi vvalutat l-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' blinatumomab. Analīzi farmakokinetika tal-popolazzjoni ssuġġeriet li ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni bejn il-livelli ta' ALT jew AST u t-tneħħija ta' blinatumomab.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' blinatumomab tidher linear fuq medda tad-doža minn 5 sa 30 mcg/m²/jam f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti. Fid-doži rakkomandati ta' 5 u 15 mcg/m²/jam, il-valuri tal-konċentrazzjoni medja (SD) fl-istat stabbli (Css) kien 162 (179) u 533 (392) pg/mL, rispettivament. Il-volum ta' distribuzzjoni (Vz) medju stmat (SD), it-tneħħija (CL) u l-half-life terminali ($t_{1/2,z}$) kien 3.91 (3.36) L/m², 1.88 (1.90) L/hr/m² u 2.19 (1.53) sigħat, rispettivament.

Il-farmakokinetika ta' blinatumomab f'pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet ghall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra kienet ikkaratterizzata b'medja stmat (SD) ta' C_{ss} ta' 15 mcg/m²/jam u CL kienet 921 (1010) pg/mL u 0.988 (0.450) L/siegħa/m², rispettivament; il-valuri osservati ma kinux meqjusa bhala klinikament differenti minn dawk f'pazjenti b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew rezistenti. Il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life ma setgħux jiġu stmati.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li twettqu bi blinatumomab u s-sostitut tal-ġrieden żvelaw l-effetti farmakologiċi mistennija (li jinkludu r-reħha ta' citokini, tnaqqis fl-ghadd ta' lewkociti, tnaqqis taċ-ċelluli B, tnaqqis fiċ-ċelluli T, tnaqqis fiċ-ċellularità fit-tessuti limfojdi). Dawn il-bidliet tregħġiġu lura wara l-waqfien tat-trattament.

Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva bi blinatumomab. Fi studju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp tal-embrijuni u l-feti li twettaq fil-ġrieden, is-sostitut tal-ġrieden għaddha mill-plaċenta b'mod limitat (proporżjon ta' konċentrazzjoni fis-serum tal-fetu ghall-omm < 1%) u ma induċiex effett tossiku fuq l-embrijuni u l-feti jew teratoġenicità. Kien osservat it-tnaqqis mistenni ta' ċelluli B u T fi ġrieden tqal iżda l-effetti ematologiċi ma ġewx ivvalutati fil-feti. Ma twettaq l-ebda studju sabiex jiġi evalwati l-effetti relatati mat-trattament fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa fi studji dwar l-effett tossiku bis-sostitut tal-ġrieden.

6. TAGħrif Farmaċeŭtiku

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Citric acid monohydrate (E330)
Trehalose dihydrate
Lysine hydrochloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (ghall-aġġustament tal-pH)

Soluzzjoni (stabilizzanti)

Citric acid monohydrate (E330)
Lysine hydrochloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (ghall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott medicinali m'għandux jitħallat ma' prodotti medicinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

Kunjetti mhux miftuħin

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew għal 4 sīghat f'temperatura ta' 27°C jew inqas.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tar-rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskji ta' kontaminazzjoni mikrobika, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita minnufih. Jekk ma tiġix dilwita minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażin waqt l-użu jkunu fir-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita (borża tal-infużjoni preparata)

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 10 ijiem f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew għal 96 siegħa f'temperatura ta' 27°C jew inqas.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-boroż tal-infużjoni preparati għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, iż-żmien tal-ħażin waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu ikunu fir-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma sseħħx f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżeen u ttrasporta fi frigg (2°C – 8°C).

Tagħħmlux fil-friża.

Aħżeen il-kunjetti fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fi

Kull pakkett ta' BLINCYTO fih kunjett wieħed ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u kunjett wieħed ta'soluzzjoni (stabilizzanti):

- 38.5 mikrogrammi ta' trab ta' blinatumomab f'kunjett (ħġieg tat-tip I) b'tapp (tal-lastku elastomeriku), sigill (tal-aluminju) u għatu li jinfetah b'daqqa ta' saba', u
- Soluzzjoni ta' 10 mL f'kunjett (ħġieg tat-tip I) b'tapp (tal-lastku elastomeriku), sigill (tal-aluminju) u għatu li jinfetah b'daqqa ta' saba'.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor

Prepazzjoni asettika

Għandu jiġi żgurat immaniġġjar asettiku meta tiġi ppreparata l-infużjoni. Il-preparazzjoni ta' BLINCYTO għandha:

- issir taħt kondizzjonijiet asettiċi minn impiegati mharrġa skont ir-regoli ta' prattika tajba b'mod speċjali fir-rigward tal-preparazzjoni asettika ta' prodotti parenterali.

- tkun ippreparata f'hood tal-fluss laminari jew f'armarju tas-sigurtà bijologika bl-užu ta' prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sigur ta' sustanzi għal-ġol-vini.

Huwa importanti ġafna li l-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti mogħtija f'din is-sezzjoni jiġu segwiti b'mod strett sabiex jitnaqqsu l-iż-żbalji fl-ġħoti tal-mediċina (li jinkludu doża baxxa u doża eċċessiva).

Istruzzjonijiet oħrajn

- BLINCYTO huwa kompatibbli ma' boroż tal-infuzjoni/kasetts tal-pompa tal-polyolefin, PVC non-di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Fl-ahħar tal-infuzjoni, kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet lokali.

Il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

Dawn il-provvisti huma meħtiega wkoll, iżda **mhumiex** inkluži fil-pakkett

- Siringi sterili li jintremew għall-užu ta' darba biss
- Labra(ar) bi ħxuna ta' 21-23 (rakkomandat)
- Ilma għall-injezzjonijiet
- Borża tal-infuzjoni b'250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride;
 - Sabiex tnaqqas in-numru ta' trasferimenti asettiċi uža borża tal-infuzjoni mimlija għal-lest ta' 250 mL. **Il-kalkoli tad-dozi ta' BLINCYTO huma bbażati fuq volum żejed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.**
 - Uža biss boroż tal-infuzjoni/kasetts tal-pompa tal-polyolefin, PVC mhux di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Pajp għal-ġol-vini tal-polyolefin, PVC non-DEHP, jew EVA b'filtru fil-pajp sterili, mhux piroġeniku u li jinrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.
 - Kun cert li l-pajp huwa kompatibbli mal-pompa tal-infuzjoni.

Irrikostitwixxi BLINCYTO bl-ilma għall-injezzjonijiet. Tirrikostitwixx il-kunjetti ta' BLINCYTO bis-soluzzjoni (stabilizzanti).

Biez tikkarga l-pajp għal-ġol-vini, uža biss is-soluzzjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni għall-infuzjoni FINALI ppreparata ta' BLINCYTO. Tikkargax b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Rikostituzzjoni ta' BLINCYTO

1. Iddetermina n-numru ta' kunjetti ta' BLINCYTO meħtiega għal doža u t-tul tal-infuzjoni.
2. Bl-užu ta' siringa, irrikostitwixxi kull kunjett ta' BLINCYTO trab għall-konċentrat bl-užu ta' 3 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Iddeiriegi l-ilma tul il-ħitan tal-kunjett ta' BLINCYTO u mhux direttament fuq it-trab li jofillizzat.
 - **Tirrikostitwixx BLINCYTO trab għall-konċentrat bis-soluzzjoni (stabilizzanti).**
 - Iż-żieda ta' ilma għall-injezzjonijiet mat-trab għall-konċentrat tirriżulta f'volum totali ta' 3.08 mL għal konċentrazzjoni finali ta' BLINCYTO ta' 12.5 mcg/mL.
3. Dawwar il-kontenut bil-mod sabiex tevita li tifforma ħafna ragħwa.
 - **Thawwadx.**
4. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita għal frak u tibdil fil-kulur matul ir-rikostituzzjoni u qabel l-infuzjoni. Is-soluzzjoni li tirriżulta għandha tkun trasparenti sa fit opalex-xenti, mingħajr kulur sa fit safranija.
 - **Tużax jekk is-soluzzjoni hija mdardra jew jekk tkun ippreċipitat.**

Preparazzjoni tal-borża ghall-infuzjoni ta' BLINCYTO

Ivverifika d-doža preskritta u l-hin tal-infuzjoni ta' kull borża ghall-infuzjoni ta' BLINCYTO. Biex timminimizza l-iżbalji, uža l-volumi specifiċi deskritti f'Tabelli 13 u 14 biex tipprepara l-borża ghall-infuzjoni ta' BLINCYTO.

- Tabella 13 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar
 - Tabella 14 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg
1. Uža borża tal-infuzjoni mimlija ġħal-lest b'250 mL ta' soluzzjoni ghall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride li normalment ikun fiha volum totali ta' 265 sa 275 mL.
 2. Sabiex tiksi l-borża tal-infuzjoni, bl-użu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku 5.5 mL tas-soluzzjoni (stabilizzanti) fil-borża tal-infuzjoni. Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tifforma r-ragħwa. Armi s-soluzzjoni (stabilizzanti) li jifdal.
 3. Bl-użu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum meħtieg tas-soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO fil-borża tal-infuzjoni li fiha soluzzjoni ghall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride u s-soluzzjoni (stabilizzanti). Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tifforma r-ragħwa.
 - Irreferi għal tabella 13 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar għall-volum specifiku ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Irreferi għal tabella 14 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg (doža bbażata fuq il-BSA) għall-volum specifiku ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Armi l-kunġiet li jkun fih kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO li ma tintużax.
 4. Taħt kondizzjonijiet asettici, waħħal il-pajp għal-ġol-vina mal-borża tal-infuzjoni b'filtru fil-pajp sterili ta' 0.2 mikroni. Kun cert li l-pajp għal-ġol-vini huwa kompatibbli mal-pompa tal-infuzjoni.
 5. Neħħi l-arja mill-borża tal-infuzjoni. Dan huwa importanti b'mod partikolari għall-użu ma' pompa tal-infuzjoni ambulatorja.
 6. **Ikkarga l-pajp tal-infuzjoni fil-vini bis-soluzzjoni ghall-infuzjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni FINALI ppreparata ta' BLINCYTO biss.**
 7. Ahżeġ fil-friġġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C jekk ma tużax minnufiħ.

Tabella 13. Għal pazjenti li jiżnu aktar minn jew 45 kg: volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni, soluzzjoni (stabilizzanti), u BLINCYTO rikostitwit biex jiżdied mal-borża tal-infuzjoni

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)	
Soluzzjoni (stabilizzanti) (volum fiss għal infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL	
Tul tal-infuzjoni	Doža	Rata tal-infuzjoni	BLINCYTO rikostitwit	
			Volum	Kunjetti
24 siegħa	9 mcg/jum	10 mL/siegħa	0.83 mL	1
	28 mcg/jum	10 mL/siegħa	2.6 mL	1
48 siegħa	9 mcg/jum	5 mL/siegħa	1.7 mL	1
	28 mcg/jum	5 mL/siegħa	5.2 mL	2
72 siegħa	9 mcg/jum	3.3 mL/siegħa	2.5 mL	1
	28 mcg/jum	3.3 mL/siegħa	8 mL	3
96 siegħa	9 mcg/jum	2.5 mL/siegħa	3.3 mL	2
	28 mcg/jum	2.5 mL/siegħa	10.7 mL	4

Tabella 14. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 45 kg: volumi ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ġhall-injezzjoni, soluzzjoni (stabbilizzanti), u BLINCYTO rikostitwit biex jiżdied mal-borża tal-infuzjoni

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ġħall-injezzjoni (volum tal-bidu)		250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)			
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)		5.5 mL			
Tul tal-infuzjoni	Doža	Rata tal-infuzjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	
				Kunjetti	
24 siegħa	5 mcg/m ² /jum	10 mL/siegħa	1.5 – 1.59	0.7 mL	1
			1.4 – 1.49	0.66 mL	1
			1.3 – 1.39	0.61 mL	1
			1.2 – 1.29	0.56 mL	1
			1.1 – 1.19	0.52 mL	1
			1 – 1.09	0.47 mL	1
			0.9 – 0.99	0.43 mL	1
			0.8 – 0.89	0.38 mL	1
			0.7 – 0.79	0.33 mL	1
			0.6 – 0.69	0.29 mL	1
			0.5 – 0.59	0.24 mL	1
			0.4 – 0.49	0.2 mL	1
24 siegħa	15 mcg/m ² /jum	10 mL/siegħa	1.5 – 1.59	2.1 mL	1
			1.4 – 1.49	2 mL	1
			1.3 – 1.39	1.8 mL	1
			1.2 – 1.29	1.7 mL	1
			1.1 – 1.19	1.6 mL	1
			1 – 1.09	1.4 mL	1
			0.9 – 0.99	1.3 mL	1
			0.8 – 0.89	1.1 mL	1
			0.7 – 0.79	1 mL	1
			0.6 – 0.69	0.86 mL	1
			0.5 – 0.59	0.72 mL	1
			0.4 – 0.49	0.59 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni (volum tal-bidu)		250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)			
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)		5.5 mL			
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	
				Kunjetti	
48 siegħa	5 mcg/m ² /jum	5 mL/siegħa	1.5 – 1.59	1.4 mL	1
			1.4 – 1.49	1.3 mL	1
			1.3 – 1.39	1.2 mL	1
			1.2 – 1.29	1.1 mL	1
			1.1 – 1.19	1 mL	1
			1 – 1.09	0.94 mL	1
			0.9 – 0.99	0.85 mL	1
			0.8 – 0.89	0.76 mL	1
			0.7 – 0.79	0.67 mL	1
			0.6 – 0.69	0.57 mL	1
			0.5 – 0.59	0.48 mL	1
			0.4 – 0.49	0.39 mL	1
48 siegħa	15 mcg/m ² /jum	5 mL/siegħa	1.5 – 1.59	4.2 mL	2
			1.4 – 1.49	3.9 mL	2
			1.3 – 1.39	3.7 mL	2
			1.2 – 1.29	3.4 mL	2
			1.1 – 1.19	3.1 mL	2
			1 – 1.09	2.8 mL	1
			0.9 – 0.99	2.6 mL	1
			0.8 – 0.89	2.3 mL	1
			0.7 – 0.79	2 mL	1
			0.6 – 0.69	1.7 mL	1
			0.5 – 0.59	1.4 mL	1
			0.4 – 0.49	1.2 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injejjzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)		
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL		
BLINCYTO rikostitwit					
Tul tal-infużjoni	Doža	Rata tal-infużjoni	BSA (m ²)	Volum	
				Kunjetti	
72 siegħa	5 mcg/m ² /jum	3.3 mL/siegħha	1.5 – 1.59	2.1 mL	1
			1.4 – 1.49	2 mL	1
			1.3 – 1.39	1.8 mL	1
			1.2 – 1.29	1.7 mL	1
			1.1 – 1.19	1.6 mL	1
			1 – 1.09	1.4 mL	1
			0.9 – 0.99	1.3 mL	1
			0.8 – 0.89	1.1 mL	1
			0.7 – 0.79	1 mL	1
			0.6 – 0.69	0.86 mL	1
			0.5 – 0.59	0.72 mL	1
			0.4 – 0.49	0.59 mL	1
72 siegħa	15 mcg/m ² /jum	3.3 mL/siegħha	1.5 – 1.59	6.3 mL	3
			1.4 – 1.49	5.9 mL	3
			1.3 – 1.39	5.5 mL	2
			1.2 – 1.29	5.1 mL	2
			1.1 – 1.19	4.7 mL	2
			1 – 1.09	4.2 mL	2
			0.9 – 0.99	3.8 mL	2
			0.8 – 0.89	3.4 mL	2
			0.7 – 0.79	3 mL	2
			0.6 – 0.69	2.6 mL	1
			0.5 – 0.59	2.2 mL	1
			0.4 – 0.49	1.8 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni (volum tal-bidu)		250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)			
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)		5.5 mL			
BLINCYTO rikostitwit					
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m ²)	Volum	Kunjetti
96 siegħa	5 mcg/m ² /jum	2.5 mL/siegħha	1.5 – 1.59	2.8 mL	1
			1.4 – 1.49	2.6 mL	1
			1.3 – 1.39	2.4 mL	1
			1.2 – 1.29	2.3 mL	1
			1.1 – 1.19	2.1 mL	1
			1 – 1.09	1.9 mL	1
			0.9 – 0.99	1.7 mL	1
			0.8 – 0.89	1.5 mL	1
			0.7 – 0.79	1.3 mL	1
			0.6 – 0.69	1.2 mL	1
			0.5 – 0.59	0.97 mL	1
			0.4 – 0.49	0.78 mL	1
96 siegħa	15 mcg/m ² /jum	2.5 mL/siegħha	1.5 – 1.59	8.4 mL	3
			1.4 – 1.49	7.9 mL	3
			1.3 – 1.39	7.3 mL	3
			1.2 – 1.29	6.8 mL	3
			1.1 – 1.19	6.2 mL	3
			1 – 1.09	5.7 mL	3
			0.9 – 0.99	5.1 mL	2
			0.8 – 0.89	4.6 mL	2
			0.7 – 0.79	4 mL	2
			0.6 – 0.69	3.4 mL	2
			0.5 – 0.59	2.9 mL	2
			0.4 – 0.49	2.3 mL	1

BSA = erja tas-superfiċċe tal-ġisem

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1047/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Novembru 2015

Data ta' l-aħħar tiġid: 9 ta' Marzu 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Àgenzija Ewropea ghall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŽITI OHRA TAL-
AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĆINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijologika attiva

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Ir-Renju Unit

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabblī ghall-hruġ tal-lott

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott mediciñali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediciñali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xħur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2

tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata specjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' BLINCYTO f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH - *Marketing Authorisation Holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-forma tal-programm edukattiv, li jinkludi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modi kif jiġi distribwit, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorită Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jinforma dwar riskji importanti assoċjati ma' BLINCYTO, b'mod partikolari żabalji fl-ġħoti tal-mediciċina u avvenimenti newroloġiċi.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn BLINCYTO jiġi kummerċjalizzat, il-professjonisti kollha dwar il-kura tas-sahħha (HCP - healthcare professionals) u l-pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom li huma mistennja li johorġu riċetti għal, jagħtu u jużaw BLINCYTO huma pprovduti bil-pakketti edukattivi li ġejjin:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Materjal edukattiv għall-ispiżjara
- Materjal edukattiv għall-infermiera
- Materjal edukattiv għall-pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom
- Kartuna għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fi:

1. Link għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*)
2. **Il-gwida għat-tobba** għandha tħalli l-elementi principali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Informazzjoni ewlenija dwar it-trattament bi BLINCYTO, l-amministrazzjoni u l-pożoġiġja, id-dewmien taż-żmien fl-isptar, l-interruzzjoni u/jew il-waqfien permanenti tat-trattament
 - Talba biex jiġi pprovdut materjal edukattiv lill-ispiżjara, lill-infermiera u lill-pazjenti/dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti
 - Talba biex jingħataw pariri lill-pazjenti u jiġi pprovdut materjal edukattiv lill-pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom

Żabalji fl-ġħoti tal-mediciċina (ME - medication errors)

- Informazzjoni ewlenija dwar żabalji fl-ġħoti tal-mediciċina osservati bi BLINCYTO

Avvenimenti newroloġiċi

- Informazzjoni ewlenija dwar avvenimenti newroloġiċi osservati bi BLINCYTO u l-immaniġġjar tan-newrotossiċità
- Rakkmandazzjoni biex il-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' newrotossiċità

L-ġħoti ta' pariri lill-pazjenti

- Messaġġ ewljeni li għandu jingħata fl-ġħoti ta' pariri lill-pazjenti, b'mod partikolari r-rakkmandazzjoni għall-pazjenti:
 - Biex ma jsuqu waqt li jkunu qed jircievu BLINCYTO

- Kif inaqqsu r-riskju ta' ME waqt li jkunu qed jużaw il-pompa tal-infuzjoni
- Biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jittrattahom/l-infermier jekk jesperjenzaw sintomi newroloġiči jew problemi bil-pompa tal-infuzjoni

Il-materjal edukattiv ghall-ispiżjara għandu jinkludi:

1. Link ghass-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*)
2. Il-gwida ghall-ispiżjara, li għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Informazzjoni ewlenija dwar żbalji fl-ghoti tal-mediċina osservati bi BLINCYTO u l-požoġiġja ta' BLINCYTO
 - Informazzjoni ewlenija dwar il-proċeduri ta' rikostituzzjoni u preparazzjoni ta' BLINCYTO soluzzjoni għall-infuzjoni għall-ghoti fil-vini taħt kondizzjoniet asettiċi, bl-użu ta' tekniki asettiċi

Il-materjal edukattiv ghall-infermiera għandu jkun fi:

1. Link għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*)
2. Il-gwida edukattiva ghall-infermiera, li għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Deskrizzjoni tal-proċeduri tal-ghoti specifiċi għal BLINCYTO
 - Informazzjoni ewlenija dwar avvenimenti newroloġiči, il-monitoraġġ tal-pazjent u l-immaniġġjar ta' sinjali u sintomi bikrin ta' avvenimenti newroloġiči
 - Informazzjoni ewlenija dwar żbalji fl-ghoti tal-mediċina osservati bi BLINCYTO
 - Messaġġ ewljeni li għandu jingħata fl-ghoti ta' pariri lill-pazjenti, b'mod partikolari r-rakkmandazzjoni għall-pazjenti:
 - Biex ma jsuqux waqt li qed jirċievu BLINCYTO
 - Kif inaqqsu r-riskju ta' ME waqt li jkunu qed jużaw il-pompa tal-infuzjoni
 - Biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jittrattahom/l-infermier jekk jesperjenzaw sintomi newroloġiči jew problemi bil-pompa tal-infuzjoni

Il-materjal edukattiv ghall-pazjenti (inkluži dawk li jieħdu hsiebhom) għandu jkun fi:

1. Il-gwida ta' tagħrif ghall-pazjent, li għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Deskrizzjoni tal-proċeduri tal-ghoti ta' BLINCYTO u kif jitnaqqas r-riskju ta' ME waqt l-użu tal-pompa tal-infuzjoni
 - Deskrizzjoni tas-sinjali u/jew sintomi ewlenin ta' avvenimenti newroloġiči u l-importanza li jinnotifikaw immedjatamenteq lit-tabib li qed jittrattahom jew lill-infermier jekk iseħħu sintomi
 - Rakkmandazzjoni għall-pazjenti biex ma jsuqux waqt li qed jirċievu BLINCYTO
2. Link ghall-fuljett ta' tagħrif

Il-kartuna ghall-pazjent għandu jkun fiha:

- Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jittrattaw il-pazjent fi kwalunkwe ħin, li jinkludi l-kondizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juža BLINCYTO
- Dettalji ta' kuntatt tat-tabib li ħareġ ir-riċetta ta' BLINCYTO
- Id-data tal-bidu tat-trattament bi BLINCYTO
- Informazzjoni dwar meta jiġi kkuntattjat it-tabib jew l-infermier
- Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs

- Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS - <i>non-interventional post-authorisation safety study</i>): Studju 20150136: studju ta' osservazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikacċja, l-użu u l-prattiki ta' trattament ta' blinatumomab*.	Q42022

* Il-protokoll tal-istudju jeħtieg li jiġi žviluppat u ppreżentat għall-analizi tal-PRAC fi żmien xahrejn wara d-Deciżjoni tal-Kummissjoni Ewropea.

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Studju 20180130: studju ta' osservazzjoni ta' segwitu biex ikompli jikkaratterizza s-sigurtà fit-tul ta' BLINCYTO inkluži l-aspetti ta' žvilupp, HSCT u malinn sekondarju f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li ġew ittrattati jew bi blinatumomab jew b'kimoterapija segwiti bi trapjant*.	Q32038

* Il-protokoll tal-istudju jeħtieg li jiġi žviluppat u ppreżentat għall-analizi tal-PRAC fi żmien 3 xhur wara d-Deciżjoni tal-Kummissjoni Ewropea.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

BLINCYTO 38.5 mikrogrammi trab ghall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infuzjoni blinatumomab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wieħed ta' trab fih 38.5 mikrogrammi ta' blinatumomab.

Wara r-rikostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet, kull kunjett ikun fi 12.5 mikrogrammi/mL ta' blinatumomab.

3. LISTA TA' EČĊIPJENTI

Trab: citric acid monohydrate (E330), trehalose dihydrate, lysine hydrochloride, polysorbate 80 u sodium hydroxide.

Soluzzjoni (stabilizzanti): citric acid monohydrate (E330), lysine hydrochloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Trab ghall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett wieħed ta' trab.

Kunjett wieħed ta' soluzzjoni (stabilizzanti). Żid mal-borża ta' sodium chloride biss.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Užu għal-gol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

Thawwadx is-soluzzjoni rikostitwita.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen u ttrasporta fi frigġ.
Tagħmlux fil-friżza.
Aħżeen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGĦID FIS-SUQ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGĦID FIS-SUQ

EU/15/1047/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT TAT-TRAB

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

BLINCYTO 38.5 mcg trab għall-konċentrat
blinatumomab
IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT BIS-SOLUZZJONI (STABBILIZZANTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Soluzzjoni (stabilizzanti).

BLINCYTO

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mL

6. OHRAJN

Žid mal-borża ta' sodium chloride biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

BLINCYTO 38.5 mikrogrammi trab għall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infuzjoni blinatumomab

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll il-materjal edukattiv li ġej:
 - Fuljett Edukattiv għall-Pazjenti u Dawk li Jieħdu Hsiebhom, li fih informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf qabel ma tingħata BLINCYTO u waqt it-trattament bi BLINCYTO.
 - Il-kartuna għall-pazjent b'dettalji ta' kuntatt tat-tim mediku tiegħek u informazzjoni dwar meta għandek iċċempel lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Żomm din il-Kartuna għall-Pazjent fuqek, il-ħin kollu.
 - Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
 - Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu BLINCYTO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BLINCYTO
3. Kif għandek tuża BLINCYTO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen BLINCYTO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu BLINCYTO u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva fi BLINCYTO hija blinatumomab. Din tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejħha sustanzi antineoplastici li jimmiraw ċelluli tal-kanċer.

BLINCYTO jintuża biex jittratta adulti b'lewkimja limfoblastika akuta. Il-lewkimja limfoblastika akuta hi kanċer tad-demm li fih tip partikolari ta' ċellula tad-demm bajda msejħha "limfocyte B" tibda tikber bla kontroll. Din il-mediċina taħdem billi tippermetti s-sistema immuni tiegħek tattakka u teqred dawn iċ-ċelluli tal-kanċer tad-demm bojod mhux normali. BLINCYTO jintuża meta lewkimja limfoblastika akuta terġa' tfeġġ jew ma tkunx irrispondiet għal trattament preċedenti (imsejħha lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet jew reżistenti).

Jintuża wkoll f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta li għad għandhom numru żgħir ta' ċelloli tal-kanċer li jkunu baqgħu wara trattament preċedenti (imsejħha marda residwa minima).

BLINCYTO jintuża għat-trattament tat-tfal (≥ 1 sena), żgħażaqgħ u adulti żgħażaqgħ b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL) meta t-trattamenti kollha preċedenti ma jkunux hadmu jew waqfu jaħdmu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BLINCYTO

Tużax BLINCYTO

- jekk inti allergiku għal blinatumomab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediciċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed treddha'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża BLINCYTO jekk kwalunkwe minn dawn japplikaw għalik. BLINCYTO jista' ma jkunx tajjeb għalik:

- jekk qatt kellek problemi newroloġiči, pereżempju, roghda, sensazzjonijiet mhux normali, aċċessjonijiet, telf ta' memorja, konfużjoni, diżorjentazzjoni, telf ta' bilanċ, jew diffikultà fit-taħdit. Jekk għadek issofri minn problemi jew kondizzjonijiet newroloġiči attivi, għid lit-tabib tiegħek. Jekk il-lewkimja tiegħek infirxet għal moħħok u/jew fis-sinsla ta' dahrek, it-tabib tiegħek jista' jkollu jittratta dan l-ewwel qabel tkun tista' tibda t-trattament bi BLINCYTO. It-tabib tiegħek se jevalwa s-sistema nervuża tiegħek u jwettaq testijiet qabel jiddeċiedi għandekx tirċievi BLINCYTO. It-tabib tiegħek jista' jkollu jagħtik attenzjoni speċjali matul it-trattament tiegħek bi BLINCYTO.
- jekk għandek infezzjoni attiva.
- jekk qatt kellek reazzjoni għall-infuzjoni wara użu preċedenti ta' BLINCYTO. Is-sintomi jistgħu jinkludu tharħir, fwawar, nefha fil-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, pressjoni baxxa jew għolja.
- jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi vaċċinazzjonijiet fil-futur qrib, inkluži dawk meħtieġa biex tivvja jaġġa lejn pajiżi oħra. Ċerti vaċċini ma għandhomx jingħataw fil-ġimħtejnej ta' qabel, fl-istess żmien ma' jew fix-xhur ta' wara li tirċievi t-trattament bi BLINCYTO. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għandekx tieħu l-vacċinazzjoni.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikkollok kwalunkwe mir-reazzjoni li ġejjin waqt li tkun qed tirċievi BLINCYTO għaliex dawn jistgħu jeħtieġ li jiġu trtrattati u d-doża tiegħek aġġustata:

- jekk ikkollok aċċessjonijiet, diffikultà fit-taħdit jew taħdit mhux ċar, konfużjoni u diżorjentazzjoni, jew telf ta' bilanċ.
- jekk tiżviluppa sirdat jew tertir, jew thossox sħun; għandek tieħu t-temperatura għaliex jista' jkollok id-deni – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni.
- jekk tiżviluppa reazzjoni fi kwalunkwe ħin matul l-infuzjoni tiegħek, li tista' tinkludi sturdament, iħħossok hażin, nawsja, nefha fil-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, jew raxx.
- jekk ikkollok uġiġi sever u persistenti fl-istonku, flimkien ma' dardir u rimettar jew mingħajrhom, ghax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni serja u potenzjalment fatali magħrufa bhala pankreatite (infammazzjoni tal-frixa).

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jipprova jidher minn għalli sinjal u sintomi ta' dawn ir-reazzjoni.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatamente jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi BLINCYTO. It-tabib tiegħek se jitkellem miegħek dwar prekawzjonijiet fl-użu ta' tilqim għat-tarbijs tiegħek.

Qabel kull ċiklu ta' infużjoni ta' BLINCYTO, se tingħata mediciċini li jgħiñu biex inaqqsu komplikazzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja magħrufa bhala sindrome ta' lisi ta' tumur, li hija kkawżata minn disturbi kimiċi fid-demm minħabba l-metabolizzazzjoni ta' ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu. Tista' tingħata wkoll mediciċini biex inaqqsu id-deni.

Matul it-trattament, b'mod speċjali fl-ewwel ftit jiem wara l-bidu tat-trattament, jista' jkollok għadd ta' ċelluli tad-demm bojod baxx hafna (newtropenija), għadd ta' ċelluli tad-demm bojod baxxi hafna bid-deni (newtropenija bid-deni), żieda fl-enzimi tal-fwied, jew żieda fl-acidu uriku. It-tabib tiegħek se

tieħu testijiet tad-demm regolari biex jimmonitorja l-ġħadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek matul it-trattament bi BLINCYTO.

Tfal u adolexxenti

BLINCYTO m'għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn sena.

Mediċini oħra u BLINCYTO

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ġadu dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Tqala u treddiġ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Kontraċċejżjoni

Nisa li jistgħu johorġu tqal iridu jużaw kontraċċejżjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas 48 xahar wara l-aħħar trattament tiegħek. Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek dwar metodi adattati ta' kontraċċejżjoni.

Tqala

L-effetti ta' BLINCYTO f'nisa tqal mhux magħrufa iżda abbaži l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, BLINCYTO jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek. M'għandekx tuża BLINCYTO matul it-tqala, ħlief jekk it-tabib tiegħek jaħseb li huwa l-aħjar mediċina għalik.

Jekk toħroġ tqila matul it-trattament bi BLINCYTO, jekk jogħġibok informa lit-tabib jew l-infermier tiegħek. It-tabib tiegħek se jitkellem miegħek dwar prekawzjonijiet fl-użu ta' tilqim għat-tarbija tiegħek.

Treddiġ

M'għandekx treddha' waqt it-trattament u għal mill-inqas 48 siegħa wara l-aħħar trattament tiegħek. Mhux magħrufa jekk BLINCYTO jgħaddix fil-ħalib tas-sider iżda r-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx, thaddimx magni tqal u tinvolvix ruħek f'attivitajiet perikoluži waqt li tkun qed tingħata BLINCYTO. BLINCYTO jista' jikkawża problemi newroloġiči bħal sturdament, aċċessjonijiet, konfużjoni, disturbi fil-koordinazzjoni u l-bilanċ.

BLINCYTO fihs-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) matul infużjoni ta' 24 siegħa, jiġifieri esenzzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża BLINCYTO

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eż-żarr tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kif jingħata BLINCYTO

BLINCYTO jingħataleks fil-vina b'mod kontinwu għal 4 ġimħat bl-użu ta' pompa tal-infuzjoni (dan huwa čiklu wieħed ta' trattament). Imbagħad ikollok pawża ta' ġimaginej fejn mhux se tingħata infuzjoni. Il-kateter tal-infuzjoni tiegħek ikun imwaħħal miegħek il-ħin kollu matul kull čiklu tat-trattament tiegħek.

BLINCYTO normalment jingħata għal 2 čikli ta' trattament jekk għandek lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet jew rezistenti, jew għal čiklu tat-trattament wieħed jekk għandek lewkimja limfoblastika akuta residwa minima. Jekk ikollok rispons għal dan it-trattament, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik sa' 3 čikli ta' trattament addizzjonali. In-numru ta' čikli ta' trattament u d-doža li tingħata jiddependi mit-tolleranza u r-rispons tiegħek għal BLINCYTO. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek it-tul tat-trattament tiegħek. F'pazjenti pedjatriċi b'lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet b'riskju għoli ta' rikaduta oħra, BLINCYTO se jingħata għal čiklu tat-trattament wieħed. It-trattament tiegħek jista' jiġi interrott wkoll skont it-tolleranza tiegħek ta' BLINCYTO.

Jekk għandek lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet jew rezistenti huwa rakkomandat li l-ewwel 9 ijiem ta' trattament u l-ewwel jumejn tat-tieni čiklu jingħatawlek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' mediciċini kontra l-kanċer.

Jekk għandek *lewkimja limfoblastika akuta* residwa minima, huwa rakkomandat li l-ewwel 3 ijiem tat-trattament u l-ewwel jumejn ta' čikli sussegħmenti jingħatawlek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' mediciċini kontra l-kanċer.

Għal pazjenti pedjatriċi b'lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet b'riskju għoli ta' rikaduta oħra, huwa rakkomandat li l-ewwel 3 ijiem taċ-čiklu tat-trattament bi BLINCYTO jingħatawlek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' mediciċini kontra l-kanċer.

Jekk għandek jew kellek problemi newroloġiči, hu rakkomandat li l-ewwel 14-il jum ta' trattament jingħatawlek fi sptar jew klinika. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek tistax tkompli t-trattament id-dar wara ż-żmien inizjali tiegħek fl-ishtar. It-trattament jista' jinkludi l-bdil tal-borża minn infermier.

It-tabib tiegħek se jiddetermina meta l-borża tal-infuzjoni ta' BLINCYTO tiegħek tinbidel, li tista' ssir minn kuljum sa kull 4 ijiem. Ir-rata tal-infuzjoni tista' tkun aktar mgħaż-ġġa jew aktar bil-mod skont kemm-il darba tinbidel il-borża.

L-ewwel čiklu tiegħek

Jekk għandek lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet jew rezistenti u l-piż tal-ġisem tiegħek ikun aktar minn 45 kilogramma, id-doža tal-bidu rakkomandata fl-ewwel čiklu tiegħek hija ta' 9 mikrogrammi kuljum għal ġimħa. It-tabib tiegħek imbagħad jista' jiddeċiedi li jżid id-doža tiegħek għal 28 mikrogramma kuljum għal ġimħat 2, 3 u 4 tat-trattament tiegħek.

Jekk il-piż tal-ġisem tiegħek ikun inqas minn 45 kilogramma, id-doža tal-bidu rakkomandata fl-ewwel čiklu tiegħek tkun ibbażata fuq il-piż u t-tul tiegħek. It-tabib tiegħek imbagħad jista' jiddeċiedi li jżid id-doža tiegħek għal ġimħat 2, 3 u 4 tat-trattament tiegħek.

Jekk inti għandek *lewkimja limfoblastika akuta* residwa minima, id-doža ta' BLINCYTO tiegħek se tkun ta' 28 mikrogrammi kuljum matul l-ewwel čiklu.

Jekk inti pajxent pedjatriku b'lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet b'riskju għoli ta' rikaduta oħra u l-piż tal-ġisem tiegħek huwa anqas minn 45 kilogramma, id-doža rakkomandata għal čiklu tat-trattament wieħed se tkun ibbażata fuq il-piż u t-tul tiegħek. Jekk il-piż tal-ġisem tiegħek huwa ta' 45 kilogramma jew aktar, id-doža tiegħek ta' BLINCYTO se tkun 28 mikrogramma kuljum matul čiklu tat-trattament wieħed.

Iċ-ċikli li jmiss tiegħek

Jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li għandek tingħata iż-żejjed ċikli ta' BLINCYTO, u jekk il-piż tal-ġisem tiegħek ikun aktar minn 45 kilogramma, il-pompa tiegħek ser tiġi ssettjata biex tagħti infużjoni ta' doża ta' 28 mikrogramma kuljum.

Jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li għandek tingħata iż-żejjed ċikli ta' BLINCYTO, u jekk il-piż tal-ġisem tiegħek ikun inqas minn 45 kilogramma, il-pompa tiegħek ser tiġi ssettjata biex tagħti infużjoni ta' doża bbażata fuq il-piż u t-tul tiegħek.

Mediċini li jingħataw qabel kull ċiklu ta' BLINCYTO

Qabel it-trattament tiegħek bi BLINCYTO, ser tingħata mediċini oħra (medikazzjoni minn qabel) li jgħiġi jnaqqi r-reazzjonijiet ghall-infuzjoni u effetti sekondarji possibbli oħra. Dawn jistgħu jinkludu kortikosterojdi (eż. dexamethasone).

Il-kateter tal-infuzjoni

Jekk għandek kateter għall-infuzjoni, huwa importanti ġafna li żżomm id-dawra ta' mal-kateter nadifa; inkella tista' taqbdek infezzjoni. It-tabib jew l-infermier tiegħek jurik kif tieħu hsieb is-sit tal-kateter tiegħek.

Il-pompa tal-infuzjoni u l-pajp għal-ġol-vini

Taġġustax is-settings fuq il-pompa, anke jekk hemm problema jew jibda jdoqq l-allarm tal-pompa. Kull modifika fis-settings tal-pompa tista' tirriżulta f'doża li hija għolja wisq jew baxxa wisq.

Ikkuntattja lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih jekk:

- hemm problema bil-pompa jew l-allarm tal-pompa jibda jdoqq
- il-borża tal-infuzjoni titbattal qabel il-bdil skedat tal-borża
- jekk il-pompa tal-infuzjoni tieqaf meta mhux mistenni. Tippruvax terġa' thaddem il-pompa tiegħek.

It-tabib jew l-infermier tiegħek jaġħtuk parir dwar kif timmaniġġja l-aktivitajiet ta' kuljum tiegħek waqt li qed tuża l-pompa tal-infuzjoni. Ikkuntattja lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk għandek mistoqsijiet.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. Uħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

Għid lit-tabib tiegħek immedjata jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew kombinazzjoni tagħhom:

- sirdat, tertir, deni, rata tal-qalb mgħaġġġla, pressjoni baxxa, uġiġ fil-muskoli, thossox ghajnej, soġħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, konfuzjoni, ħmura, nefha jew tnixxija fis-sit affettwat jew fis-sit tal-pajp tal-infuzjoni – dawn jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni.
- kazijiet newroloġiċi: roġħda, konfuzjoni, disturbi tal-funzjoni tal-moħħ (enċefalopatija), diffikultà biex tikkomunika (afasja), aċċessjoni (konvulżjoni).
- deni, nefha, sirdat, pressjoni baxxa jew għolja u ilma fil-pulmun li jistgħu jsiru severi – dawn jistgħu jkunu sinjal tal-hekk imsejha sindrome ta' reha ta' čitokini.
- jekk ikollok uġiġ sever u persistenti fl-istonku, flimkien ma' dardir u rimettar jew mingħajrhom, ghax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni serja u potenzjalment fatali magħrufa bħala pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).

It-trattament bi BLINCYTO jista' jikkawża tnaqqis fil-livelli ta' certi celluli tad-demm bojod bid-deni jew mingħajru (newtropenija bid-deni jew newtropenija) jew jista' jwassal għal žieda fil-livelli fid-demm tal-potassju, l-aċċidu uriku, u l-fosfat u tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fid-demm (sindrome ta' lisi ta' tumur). It-tabib tiegħek se jieħu testijiet tad-demm regolari matul it-trattament bi BLINCYTO.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- infezzjonijiet fid-demm inkluż batterji, viri, jew tipi oħrajn ta' infezzjoni
- tnaqqis fil-livelli ta' certi celluli tad-demm bojod bid-deni jew mingħajru (newtropenija (bid-deni), lewkopenja), tnaqqis fil-livelli taċ-ċelluli tad-demm homor, tnaqqis fil-livelli tal-plejtlits deni, nefha, sirdat, pressjoni baxxa jew għolja u ilma fil-pulmun, li jistgħu jsiru severi (sindrome ta' reħa ta' citokini)
- ma tkunx tista' torqod
- uġiġħ ta' ras, roġħda
- rata tal-qalb mgħaqgħla (takikardija)
- pressjoni baxxa
- pressjoni għolja
- soġħla
- nawsja, dijarea, rimettar, stitikezza, uġiġħ addominali raxx
- uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremitajiet
- deni, nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew geržuma li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tieħu n-nifs (edima), sirdat
- livelli baxxi ta' antikorpi msejħha "immunoglobulini" li jgħinu s-sistema immuni tiġġieled l-infezzjonijiet (tnaqqis fl-immunoglobulini)
- žieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ALT, AST, GGT)
- ir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jistgħu jinkludu tharħir, fwawar, nefha fil-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, pressjoni baxxa, pressjoni għolja.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- infezzjoni serja li tista' tirriżulta f'insuffiċjenza tal-organi, xokk jew li tista' tkun fatali (sepsi)
- infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)
- infezzjoni fungali
- žieda fil-livelli tal-ġhadd ta' celluli tad-demm bojod (lewkoċitosi), tnaqqis fil-livelli ta' certi celluli tad-demm bojod (limfopenija)
- reazzjoni allerġika
- kumplikazzjonijiet li jseħħu wara t-trattament għall-kancer li jwassal għal žieda fil-livelli ta' potassju fid-demm, aċċidu uriku u fosfat u tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fid-demm (sindrome ta' lisi ta' tumur)
- konfużjoni, diżorjentazzjoni
- disturbi fil-funzjoni tal-moħħ (enċefalopatija) bħal diffikultà biex tikkomunika (afasja), tnemnim tal-ġilda (paraesteżija), aċċessjoni, diffikultà biex taħseb jew tipproċessa l-ħsibijiet, diffikultà biex tiftakar, diffikultà biex tikkontrolla l-moviment (atassja)
- thossock bi ngħas (ngħas), tnemnim, sturdament
- problemi tan-nervituri li jaffettwaw ir-ras u l-ġhonq bħal disturbi fil-vista, tbaxxija tal-kappell tal-ġħajnej u/jew muskoli merħija fuq naħha waħda tal-wiċċ, diffikultà fis-smigh jew problemi biex tibla' (disturbi fin-nervituri kranjali)
- tharħir jew diffikultà biex tieħu n-nifs (qtugħi ta' nifs), thossock bla nifs (insuffiċjenza respiratorja)
- fwawar
- soġħla bil-bili
- žieda ta' bilirubina fid-demm
- uġiġħ fl-ġħadam
- uġiġħ fis-sider jew uġiġħ ieħor

- livelli għoljin ta' xi enzimi inkluži enzimi tad-demm
- žieda fil-piż tiegħek

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna waħda minn kull 100):

- attivazzjoni eċċessiva ta' ċelluli bojod tad-demm assoċjata ma' infjammazzjoni (istocitoži ematofagoċitika)
- glandoli limfatici minfuħin (limfadenopatija)
- deni, nefha, sirdat, tnaqqis jew žieda fil-pressjoni tad-demm u fluwidu fil-pulmun, li jistgħu jkunu severi u jistgħu jkunu fatali (iperċitokinemija)
- kondizzjoni li tikkawża tnixxija ta' fluwidi mill-kanali ż-żgħar tad-demm f'ġismek (sindrome ta' tnixxija kapillari)
- diffikultà biex titkellem

Barra minn hekk, l-effetti sekondarji li seħħew ħafna aktar frekwenti fl-adolexxenti u fit-tfal jinkludu:

- tnaqqis fil-livelli ta' ċelluli ħumor tad-demm (anemija), tnaqqis fil-livelli ta' plejħits (tromboċitopenija), tnaqqis fil-livelli ta' certi ċelluli bojod tad-demm (lewkopenija)
- deni (pyrexia)
- reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jistgħu jinkludu nefha fil-wiċċ, pressjoni baxxa, pressjoni għolja (reazzjoni relatata mal-infuzjoni)
- žieda fil-piż tiegħek
- pressjoni għolja (ipertensjoni)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tħalli biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen BLINCYTO

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħi:

- Ahżej u ttrasporta fi friġġ (2°C – 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Ahżej fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni rikostitwita (soluzzjoni BLINCYTO):

- Meta jinżamm fil-friġġ, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża fi żmien 24 siegħa. Alternattivament, il-kunjetti jistgħu jinħażnu f'temperatura ambjentali (temperatura sa 27°C) sa 4 sīghat.

Soluzzjoni dilwita (borża tal-infuzjoni ppreparata):

Jekk il-borża tal-infuzjoni tiegħek tinbidel id-dar:

- Il-boroż tal-infuzjoni li fihom BLINCYTO soluzzjoni għall-infuzjoni jaslu f'pakkett speċjali li fih pakketti għat-tkessiħ.
 - Tiftaħx il-pakkett.
 - Ahżej il-pakkett f'temperatura ambjentali (sa 27°C).
 - Tagħmilx il-pakkett fil-friġġ jew fil-friża.

- Il-pakkett jinfetaħ mill-infermier tiegħek u l-boroż tal-infuzjoni jinħażnu fi frigġ saž-żmien tal-infuzjoni.
- Meta jkunu fil-frigġ, il-boroż tal-infuzjoni għandhom jintużaw fi żmien 10 ijiem mill-preparazzjoni.
- Meta tilhaq it-temperatura ambjentali (sa 27°C) is-soluzzjoni tiġi infuža fi żmien 96 siegha.

Tarmix il-mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi l-mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fi BLINCYTO

- Is-sustanza attiva hi blinatumomab. Kull kunjett ta' trab fih 38.5 mikrogrammi ta' blinatumomab. Ir-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet tirriżulta f'konċentrazzjoni finali ta' blinatumomab ta' 12.5 mikrogrammi/mL.
- Is-sustanzi l-oħra fit-trab huma citric acid monohydrate (E330), trehalose dihydrate, lysine hydrochloride, polysorbate 80, u sodium hydroxide.
- Is-soluzzjoni (stabbilizzanti) fiha citric acid monohydrate (E330), lysine hydrochloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher BLINCYTO u l-kontenut tal-pakkett

BLINCYTO hu trab għall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

Kull pakkett ta' BLINCYTO fi:

- Kunjett tal-ħgieg wieħed li fih trab abjad sa abjad fil-griz.
- Kunjett tal-ħgieg wieħed li fih soluzzjoni trasparenti mingħajr kulur sa fit-safranija.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Manifattur

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Amgen S.r.l.
L-Italja
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 0606

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 2 321 114 49

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-sahħha biss:

BLINCYTO soluzzjoni għall-infuzjoni jingħata bhala infuzjoni kontinwa fil-vini mogħtija b'rata ta' fluss kostanti bl-użu ta' pompa tal-infuzjoni, fuq perjodu sa' 96 siegħa.

ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew reżistenti

Doża rakkodata skont il-piż tal-pazjent. Pazjenti li jiżnu aktar minn 45 kg jircieu doża fissa u għal pazjenti li jiżnu inqas minn 45 kg, id-doża hija kkalkulata permezz tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) tal-pazjent. Ara t-tabella hawn taħt għad-doża rakkodata ta' kuljum għal ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet jew reżistenti.

Piż tal-ġisem	Ciklu 1			Cikli sussegamenti	
	Jiem 1-7	Jiem 8-28	Jiem 29-42	Jiem 1-28	Jiem 29-42
Aktar minn jew ugħali għal 45 kg <i>(doża fissa)</i>	9 mcg/jum permezz ta' infuzjoni kontinwa	28 mcg/jum permezz ta' infuzjoni kontinwa	Intervall ta' ġimaginej mingħajr trattament	28 mcg/jum permezz ta' infuzjoni kontinwa	Intervall ta' ġimaginej mingħajr trattament
Inqas minn 45 kg <i>(doża bbażata fuq il-BSA)</i>	5 mcg/m ² /jum permezz ta' infuzjoni kontinwa <i>(li m'għandhiex taqbeż 9 mcg/jum)</i>	15 mcg/m ² /jum permezz ta' infuzjoni kontinwa <i>(li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum)</i>		15 mcg/m ² /jum permezz ta' infuzjoni kontinwa <i>(li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum)</i>	

Pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra jistgħu jircieu ciklu wieħed ta' trattament b'BLINCYTO wara l-induzzjoni u 2 blokok ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni. Ara t-tabella hawn taħt għad-doża rakkodata ta' kuljum skont il-piż tal-pazjent għal pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursur B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra wara l-kimoterapija ta' induzzjoni.

Čiklu wieħed ta' konsolidazzjoni	Piż tal-pazjent ta' 45 kg jew aktar <i>(doża fissa)</i>	Piż tal-pazjent ta' anqas minn 45 kg <i>(doża bbażata fuq il-BSA)</i>
Jiem 1-28	28 mcg/jum	15 mcg/m ² /jum <i>(li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum)</i>

ALL bi prekursur B požittiva għal MRD

Id-doża rakkodata ta' BLINCYTO matul kull ciklu tat-trattament ta' 4 ġimħat hija ta' 28 mcg/jum.

Il-volum tal-bidu (270 mL) huwa aktar mill-volum mogħti lill-pazjent (240 mL) biex tiġi kkunsidrata l-preparazzjoni biex titneħha l-arja (priming) tal-pajp għal ġol-vina u biex jiġi żgurat li l-pazjent jircievi d-doża shiħa ta' BLINCYTO.

Agħti s-soluzzjoni ghall-infuzjoni finali ppreparata ta' BLINCYTO skont l-istruzzjonijiet fuq it-tikketta tal-ispiżerija fuq il-borża mħejjija b'waħda mir-rati tal-infuzjoni kostanti li ġejjin:

- Rata ta' infuzjoni ta' 10 mL/siegħa għal tul ta' 24 siegħa
- Rata ta' infuzjoni ta' 5 mL/siegħa għal tul ta' 48 siegħa
- Rata ta' infuzjoni ta' 3.3 mL/siegħa għal tul ta' 72 siegħa
- Rata ta' infuzjoni ta' 2.5 mL/siegħa għal tul ta' 96 siegħa

L-għażla tat-tul tal-infuzjoni għandha ssir mit-tabib li qed jagħti t-trattament b'konsiderazzjoni tal-frekwenza li biha tinbidel il-borża tal-infuzjoni u l-piż tal-pazjent. Id-doża terapewtika fil-mira ta' BLINCYTO mogħti ma tinbidilx.

Prepazzjoni asettika

Għandu jiġi żgurat immaniġġjar asettiku meta tiġi ppreparata l-infuzjoni. Il-preparazzjoni ta' BLINCYTO għandha:

- issir taħt kondizzjonijiet asettici minn impjegati mħarrġa skont ir-regoli ta' prattika tajba b'mod speċjali fir-rigward tal-preparazzjoni asettika ta' prodotti parenterali.
- tkun ippreparata f'hood tal-fluss laminari jew f'armarju tas-sigurtà bijologika bl-użu ta' prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sigur ta' sustanzi għal-ġol-vini.

Huwa importanti ħafna li l-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti mogħtija f'din is-sezzjoni jiġu segwiti b'mod strett sabiex jitnaqqas l-iż-żbalji fl-ghoti tal-mediċina (li jinkludu doža baxxa u doža eċċessiva).

Istruzzjonijiet oħrajn

- BLINCYTO huwa kompatibbli ma' boroż tal-infuzjoni/kasetts tal-pompa tal-polyolefin, PVC non-di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Fi tmiem l-infuzjoni, kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitħol lu l-ligijiet lokali.

Il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

Dawn il-provvisti huma meħtieġa wkoll, iżda **mhumiex** inkluži fil-pakkett

- Siringi sterili li jintremew għall-użu ta' darba biss
- Labra(ar) bi ħxuna ta' 21-23 (rakkomandat)
- Ilma għall-injezzjonijiet
- Borża tal-infuzjoni b'250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride;
 - Sabiex tnaqqas in-numru ta' trasferimenti asettici už-a borża tal-infuzjoni mimlija għal-lest ta' 250 mL. **Il-kalkoli tad-dozi ta' BLINCYTO huma bbażati fuq volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.**
 - Uža biss boroż tal-infuzjoni/kasetts tal-pompa tal-polyolefin, PVC mhux di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Pajp għal-ġol-vini tal-polyolefin, PVC non-DEHP, jew EVA b'filtru fil-pajp sterili, mhux piroġeniku u li jinrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.
 - Kun cert li l-pajp huwa kompatibbli mal-pompa tal-infuzjoni.

Irrikostitwixxi BLINCYTO bl-ilma għall-injezzjonijiet. Tirrikostitwixxix il-kunjetti ta' BLINCYTO bis-soluzzjoni (stabbilizzanti).

Biex tikkarga l-pajp għal ġol-vini, uža biss is-soluzzjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni għall-infuzjoni FINALI ppreparata ta' BLINCYTO. Tikkargax b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Rikostituzzjoni ta' BLINCYTO

1. Iddetermina n-numru ta' kunjetti ta' BLINCYTO meħtiega għal doža u t-tul tal-infuzjoni.
2. Bl-užu ta' siringa, irrikostitwixxi kull kunjett ta' BLINCYTO trab għall-konċentrat bl-užu ta' 3 mL ta' ilma għall-injezzjoni. Idderiegi l-ilma tul il-ħitan tal-kunjett ta' BLINCYTO u mhux direttament fuq it-trab l-ijofilizzat.
 - **Tirrikostitwixx BLINCYTO trab għall-konċentrat bis-soluzzjoni (stabbilizzanti).**
 - Iż-żieda ta' ilma għall-injezzjoni mat-trab għall-konċentrat tirriżulta f'volum totali ta' 3.08 mL għal konċentrazzjoni finali ta' BLINCYTO ta' 12.5 mcg/mL.
3. Dawwar il-kontenut bil-mod sabiex tevita li tifforma ħafna ragħwa.
 - **Thawwadx.**
4. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita għal frak u tibdil fil-kulur matul ir-rikostituzzjoni u qabel l-infuzjoni. Is-soluzzjoni li tirriżulta għandha tkun trasparenti sa ftit opalex-xenti, mingħejr kulur sa ftit safranija.
 - **Tużax jekk is-soluzzjoni hija mdardra jew jekk tkun ippreċipitat.**

Preparazzjoni tal-borża għall-infuzjoni ta' BLINCYTO

Ivverifika d-doža preskritta u l-hin tal-infuzjoni ta' kull borża għall-infuzjoni ta' BLINCYTO. Biex timminimizza l-iż-żabalji, **uža l-volumi specifiċi deskritti f'Tabelli 1 u 2 biex tipprepara l-borża għall-infuzjoni ta' BLINCYTO.**

- Tabella 1 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar
 - Tabella 2 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg
1. Uža borża tal-infuzjoni mimlija għal-lest b'250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride li normalment ikun fiha volum totali ta' 265 sa 275 mL.
 2. Sabiex tiksi l-borża tal-infuzjoni, bl-užu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku 5.5 mL tas-soluzzjoni (stabbilizzanti) fil-borża tal-infuzjoni. Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tifforma r-ragħwa. Armi s-soluzzjoni (stabbilizzanti) li jifdal.
 3. Bl-užu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum meħtieg tas-soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO fil-borża tal-infuzjoni li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride u s-soluzzjoni (stabbilizzanti). Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tifforma r-ragħwa.
 - Irreferi għal tabella 1 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar għall-volum specifiċu ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Irreferi għal tabella 2 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg (doža bbażata fuq il-BSA) għall-volum specifiċu ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Armi l-kunjett li jkun fih kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO li ma tintużax.
 4. Taħt kondizzjonijiet asettici, waħħal il-pajp għal ġol-vina mal-borża tal-infuzjoni b'filtru fil-pajp sterili ta' 0.2 mikroni. Kun cert li l-pajp għal ġol-vini huwa kompatibbli mal-pompa tal-infuzjoni.
 5. Neħħi l-arja mill-borża tal-infuzjoni. Dan huwa importanti b'mod partikolari għall-užu ma' pompa tal-infuzjoni ambulatorja.
 6. **Ikkarga l-pajp tal-infuzjoni fil-vini bis-soluzzjoni għall-infuzjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni FINALI ppreparata ta' BLINCYTO biss.**
 7. Aħżeen fil-friġġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C jekk ma tużax minnufih.

Tabella 1. Għal pazjenti li jiżnu aktar minn 45 kg: volumi ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, soluzzjoni (stabilizzanti), u BLINCYTO rikostitwit biex jiżdied mal-borża tal-infuzjoni

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)	
Soluzzjoni (stabilizzanti) (volum fiss għal infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL	
Tul tal-infuzjoni	Doža	Rata tal-infuzjoni	BLINCYTO rikostitwit	
24 siegħa	9 mcg/jum	10 mL/siegħa	Volum	Kunjetti
	28 mcg/jum	10 mL/siegħa	2.6 mL	1
48 siegħa	9 mcg/jum	5 mL/siegħa	1.7 mL	1
	28 mcg/jum	5 mL/siegħa	5.2 mL	2
72 siegħa	9 mcg/jum	3.3 mL/siegħa	2.5 mL	1
	28 mcg/jum	3.3 mL/siegħa	8 mL	3
96 siegħa	9 mcg/jum	2.5 mL/siegħa	3.3 mL	2
	28 mcg/jum	2.5 mL/siegħa	10.7 mL	4

Tabella 2. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 45 kg: volumi ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, soluzzjoni (stabilizzanti), u BLINCYTO rikostitwit biex jiżdied mal-borża tal-infuzjoni

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)		
Soluzzjoni (stabilizzanti) (volum fiss għal infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL		
Tul tal-infuzjoni	Doža	Rata tal-infuzjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
24 siegħa	5 mcg/m ² /jum	10 mL/siegħa	1.5 – 1.59	Volum	Kunjetti
			1.4 – 1.49	0.7 mL	1
			1.3 – 1.39	0.66 mL	1
			1.2 – 1.29	0.61 mL	1
			1.1 – 1.19	0.56 mL	1
			1 – 1.09	0.52 mL	1
			0.9 – 0.99	0.47 mL	1
			0.8 – 0.89	0.43 mL	1
			0.7 – 0.79	0.38 mL	1
			0.6 – 0.69	0.33 mL	1
			0.5 – 0.59	0.29 mL	1
			0.4 – 0.49	0.24 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni (volum tal-bidu)				250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)	
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)				5.5 mL	
Tul tal-infużjoni	Doža	Rata tal-infużjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
24 siegħa	15 mcg/m ² /jum	10 mL/siegħa	1.5 – 1.59	2.1 mL	1
			1.4 – 1.49	2 mL	1
			1.3 – 1.39	1.8 mL	1
			1.2 – 1.29	1.7 mL	1
			1.1 – 1.19	1.6 mL	1
			1 – 1.09	1.4 mL	1
			0.9 – 0.99	1.3 mL	1
			0.8 – 0.89	1.1 mL	1
			0.7 – 0.79	1 mL	1
			0.6 – 0.69	0.86 mL	1
			0.5 – 0.59	0.72 mL	1
			0.4 – 0.49	0.59 mL	1
48 siegħa	5 mcg/m ² /jum	5 mL/siegħa	1.5 – 1.59	1.4 mL	1
			1.4 – 1.49	1.3 mL	1
			1.3 – 1.39	1.2 mL	1
			1.2 – 1.29	1.1 mL	1
			1.1 – 1.19	1 mL	1
			1 – 1.09	0.94 mL	1
			0.9 – 0.99	0.85 mL	1
			0.8 – 0.89	0.76 mL	1
			0.7 – 0.79	0.67 mL	1
			0.6 – 0.69	0.57 mL	1
			0.5 – 0.59	0.48 mL	1
			0.4 – 0.49	0.39 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injejjzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)		
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL		
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
48 siegħa	15 mcg/m ² /jum	5 mL/siegħa	1.5 – 1.59	4.2 mL	2
			1.4 – 1.49	3.9 mL	2
			1.3 – 1.39	3.7 mL	2
			1.2 – 1.29	3.4 mL	2
			1.1 – 1.19	3.1 mL	2
			1 – 1.09	2.8 mL	1
			0.9 – 0.99	2.6 mL	1
			0.8 – 0.89	2.3 mL	1
			0.7 – 0.79	2 mL	1
			0.6 – 0.69	1.7 mL	1
			0.5 – 0.59	1.4 mL	1
			0.4 – 0.49	1.2 mL	1
72 siegħa	5 mcg/m ² /jum	3.3 mL/siegħa	1.5 – 1.59	2.1 mL	1
			1.4 – 1.49	2 mL	1
			1.3 – 1.39	1.8 mL	1
			1.2 – 1.29	1.7 mL	1
			1.1 – 1.19	1.6 mL	1
			1 – 1.09	1.4 mL	1
			0.9 – 0.99	1.3 mL	1
			0.8 – 0.89	1.1 mL	1
			0.7 – 0.79	1 mL	1
			0.6 – 0.69	0.86 mL	1
			0.5 – 0.59	0.72 mL	1
			0.4 – 0.49	0.59 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)		
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL		
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
72 siegħa	15 mcg/m ² /jum	3.3 mL/siegħa	1.5 – 1.59	6.3 mL	3
			1.4 – 1.49	5.9 mL	3
			1.3 – 1.39	5.5 mL	2
			1.2 – 1.29	5.1 mL	2
			1.1 – 1.19	4.7 mL	2
			1 – 1.09	4.2 mL	2
			0.9 – 0.99	3.8 mL	2
			0.8 – 0.89	3.4 mL	2
			0.7 – 0.79	3 mL	2
			0.6 – 0.69	2.6 mL	1
			0.5 – 0.59	2.2 mL	1
			0.4 – 0.49	1.8 mL	1
96 siegħa	5 mcg/m ² /jum	2.5 mL/siegħa	1.5 – 1.59	2.8 mL	1
			1.4 – 1.49	2.6 mL	1
			1.3 – 1.39	2.4 mL	1
			1.2 – 1.29	2.3 mL	1
			1.1 – 1.19	2.1 mL	1
			1 – 1.09	1.9 mL	1
			0.9 – 0.99	1.7 mL	1
			0.8 – 0.89	1.5 mL	1
			0.7 – 0.79	1.3 mL	1
			0.6 – 0.69	1.2 mL	1
			0.5 – 0.59	0.97 mL	1
			0.4 – 0.49	0.78 mL	1

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni (volum tal-bidu)			250 mL (volum żejjed tas-soltu ta' 265 sa 275 mL)		
Soluzzjoni (stabbilizzanti) (volum fiss għal-infuzjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL		
Tul tal-infuzjoni	Doża	Rata tal-infuzjoni	BSA (m ²)	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
96 siegħa	15 mcg/m ² /jum	2.5 mL/siegħa	1.5 – 1.59	8.4 mL	3
			1.4 – 1.49	7.9 mL	3
			1.3 – 1.39	7.3 mL	3
			1.2 – 1.29	6.8 mL	3
			1.1 – 1.19	6.2 mL	3
			1 – 1.09	5.7 mL	3
			0.9 – 0.99	5.1 mL	2
			0.8 – 0.89	4.6 mL	2
			0.7 – 0.79	4 mL	2
			0.6 – 0.69	3.4 mL	2
			0.5 – 0.59	2.9 mL	2
			0.4 – 0.49	2.3 mL	1

BSA = erja tas-superfiċje tal-ġisem

Għal struzzjonijiet dwar l-ghoti, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott sezzjoni 4.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nota Importanti: Tlaħħażx il-pajp tal-infuzjoni jew il-kateter ġol-vina BLINCYTO, b'mod speċjali meta tkun qed tibdel il-boroż tal-infuzjoni. It-tlaħħiha meta tkun qed tibdel il-borża jew meta tispicċa l-infuzjoni jista' jirriżulta f'doża eċċessiva u kumplikazzjonijiet ta' dan. Meta tagħtih permezz ta' kateter fil-vina multi-lumen, BLINCYTO għandu jiġi infuż minn ġo lumen dedikat.

BLINCYTO soluzzjoni għall-infuzjoni jingħata bħala infuzjoni kontinwa fil-vini mogħtija b'rata ta' fluss kostanti bl-użu ta' pompa tal-infuzjoni, fuq perjodu sa 96 siegħa.

BLINCYTO soluzzjoni għall-infuzjoni irid jingħata bl-użu ta' pajp għal ġol-vini li fih filtru fil-pajp sterili, mhux piroġeniku, li jinrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.

Il-borża tal-infuzjoni għandha tinbidel tal-anqas kull 96 siegħa minn professjonist tal-kura tas-saħħha għal raġunijiet ta' sterilità.

Kondizzjonijiet ta' hażna u żmien kemm idum tajjeb il-prodott

Kunjetti mhux miftuhin:

5 snin (2°C – 8°C)

Soluzzjoni rikostitwita:

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew għal 4 sīgħat f'temperatura ta' 27°C jew inqas.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tar-rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskji ta' kontaminazzjoni mikrobika, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita minnufih. Jekk ma tiġix dilwita minnufih, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażin waqt l-użu jkunu fir-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita (borża tal-infużjoni preparata)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 10 ijiem f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew għal 96 siegħa f'temperatura ta' 27°C jew inqas.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-boroż tal-infużjoni preparati għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, iż-żmien tal-ħażin waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu ikunu fir-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma sseħħx f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.