

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed ta' trab fih 38.5 mikrogrammi blinatumomab.

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

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

Soluzzjoni (stabilizzanti): Soluzzjoni trasparenti mingħajr kulur sa ftit 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 prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti, pozittiva għal CD19. Pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pozittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia jridu jkunu f'leww it-trattament b'mill-inqas żewġ inibituri tat-tyrosine kinase (TKIs) u ma jrid ikollhom l-ebda għażliet ta' trattament alternattivi.

BLINCYTO huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pozittiva 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-età ta' sena jew aktar b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pozittiva għal CD19 u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia, li hija rezistenti jew reġgħet feġġet wara li jirċievu tal-inqas żewġ terapiji preċedenti jew li reġgħet feġġet wara li jirċievu trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetici alloġenici preċedenti.

BLINCYTO huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi bl-età ta' sena jew aktar b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pozittiva 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 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

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

Għat-trattament ta' ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia, żmien fl-isptar huwa rakkomandat tal-anqas għall-ewwel 3 ijiem tal-ewwel ċiklu u l-ewwel jumejn taċ-ċikli sussegwenti.

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

F'pazjenti bi storja jew preżenza ta' patoloġija klinikament rilevanti tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*) (ara sezzjoni 4.4), iż-żmien fl-isptar hu rakkomandat għal mill-inqas l-ewwel 14-il jum tal-ewwel ċiklu. Fit-tieni ċiklu, iż-żmien fl-isptar hu rakkomandat għal mill-inqas jumejn, u l-ġudizzju kliniku għandu jiġi bbażat fuq it-tolleranza għal BLINCYTO fl-ewwel ċiklu. Għandu jkun hemm kawtela, għax ġew osservati każijiet ta' okkorrenza ttardjata tal-ewwel avvenimenti newroloġiċi.

Fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti u bidu mill-ġdid (eż. jekk it-trattament jiġi interrott għal 4 sigħat jew iżjed), hija rakkomandata s-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa jew żmien fl-isptar.

Požoloġija

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti

Il-pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti jistgħu jirċievu 2 ċikli ta' trattament. Ċiklu wieħed ta' trattament huwa 28 ġurnata (4 ġimgħat) ta' infużjoni kontinwa. Kull ċiklu ta' trattament huwa separat b'intervall ta' 14-il ġurnata (ġimgħtejn) mingħajr trattament.

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

Id-doża rakkomandata ta' kuljum hija skont il-piż tal-ġisem (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-superfiċje tal-ġisem (BSA) tal-pazjent.

Tabella 1. Dożaġġ rakkomandat ta' BLINCYTO għal ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti

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

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra

Pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra jistgħu jirċievu ċiklu wiehed ta' trattament b'BLINCYTO wara l-induzzjoni u 2 blokko ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni. Ċiklu wiehed ta' trattament huwa 28 ġurnata (4 ġimgħat) ta' infużjoni kontinwa. Ara tabella 2 għad-doża rakkomandata ta' kuljum skont il-piż tal-ġisem għall-pazjenti pedjatriċi.

Tabella 2. Dożaġġ rakkomandat ta' BLINCYTO għal pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra wara l-kimoterapija ta' induzzjoni

Ċiklu wiehed ta' konsolidazzjoni	Piż tal-ġisem ta' 45 kg jew aktar (doża fissa)	Piż tal-ġisem ta' anqas minn 45 kg (doża bbażata fuq il-BSA)
Jiem 1-28	28 mcg/jum	15 mcg/m ² /jum (li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum)

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 ċiklu ta' terapija bi BLINCYTO.

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

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

Kimoterapija ġot-teka bhala profilassi hija rakkomandata qabel u matul it-terapija bi BLINCYTO sabiex tipprevjeni rikaduta ta' ALL tas-sistema nervuża ċentrali.

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

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

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD

Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' BLINCYTO bħala trattament għal ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia, MRD kwantifikabbli għandha tiġi kkonfermata f'assagġ validat b'sensittività minima ta' 10^{-4} (ara sezzjoni 5.1). L-ittejtjar kliniku ta' MRD, irrispettivament mill-għażla tat-teknika, għandu jitwettaq minn laboratorju kwalifikat familjari mat-teknika, segwit minn linji gwida tekniċi stabbiliti sew.

Il-pazjenti jistgħu jirċievu ċiklu wiehed ta' trattament ta' induzzjoni segwit minn mhux aktar minn 3 ċikli addizzjonali ta' trattament ta' konsolidazzjoni bi BLINCYTO. Ċiklu wiehed ta' trattament ta' induzzjoni jew ta' konsolidazzjoni bi BLINCYTO huwa 28 ġurnata (4 ġimgħat) 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 wiehed (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 wiehed għandhom jiġu vvalutati mit-tabib li qed jagħti t-trattament.

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

Ċiklu(i) tat-trattament	
Ċiklu ta' Induzzjoni 1	
Jiem 1-28	Jiem 29-42
28 mcg/jum	Intervall ta' ġimagħtejn mingħajr trattament
Ċikli ta' Konsolidazzjoni 2-4	
Jiem 1-28	Jiem 29-42
28 mcg/jum	Intervall ta' ġimagħtejn mingħajr trattament

Medikazzjoni minn qabel u rakkomandazzjonijiet oħrajn 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-użu ta' mediċini kontra d-deni (eż. paracetamol) huwa rakkomandat sabiex inaqqas id-deni matul l-ewwel 48 siegħa ta' kull ċiklu ta' trattament.

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

Aġġustamenti fid-doża

Għal pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġet feġġet jew rezistenti, u pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia li jirċievu BLINCYTO, għandu jitqies il-waqfien temporanju jew permanenti ta' BLINCYTO skont kif meħtieġ f'każ tat-tossiċitajiet severi (grad 3) jew perikolużi għall-ħajja (grad 4) li ġejjin (ara sezzjoni 4.4): sindrome ta' reħa ta' ċitokini, 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 iżjed minn 14-il jum biex tgħaddi, waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti, hlief jekk deskritt b'mod differenti fit-tabella t'hawn taħt.

Tossiċità	Grad*	Azzjoni għal pazjenti li jiżnu aktar minn 45 kg	Azzjoni għal pazjenti li jiżnu inqas minn 45 kg
Sindrome ta' reħa ta' ċitokini, 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-tossiċità ma terġax isseħħ.	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-tossiċità ma terġax isseħħ.
	Grad 4	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.
Tossiċità newroloġika	Konvulżjoni	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti jekk isehħu iżjed minn konvulżjoni waħda.	Waqqaf BLINCYTO b'mod permanenti jekk isehħu iżjed 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-tossiċità ma terġax 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-tossiċità sehħet b'9 mcg/jum, jew jekk it-tossiċità ddum iżjed minn 7 ijiem biex tgħaddi, 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-tossiċità ma terġax isseħħ. Jekk it-tossiċità sehħet b'5 mcg/m ² /jum, jew jekk it-tossiċità ddum iżjed minn 7 ijiem biex tgħaddi, 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-tossiċità ma terġax isseħħ.	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-tossiċità ma terġax isseħħ.
	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-tossiċità ma terġax 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-tossiċità ma terġax isseħħ.
	Grad 4	Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.	Ikkunsidra li twaqqaf BLINCYTO b'mod permanenti.

* Abbaži tal-Kriterji tat-Terminoloġija 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 speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika, mhux meħtieġ 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

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika, mhux meħtieġ 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 mediċinali 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 tiġi kkunsidrata l-preparazzjoni biex titneħħa 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 jintrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.

Nota importanti: Tlaħlaħx il-pajp tal-infużjoni BLINCYTO, b'mod speċjali meta tkun qed tibdel il-boroż tal-infużjoni. It-tlaħliħ meta tkun qed tibdel il-borża jew meta tispicċa 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-għażla 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-borża tal-infużjoni

Il-borża tal-infużjoni 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.
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Avvenimenti newroloġiċi

Kienu osservati avvenimenti newroloġiċi li jinkludu avvenimenti b'riżultat fatali. Avvenimenti newroloġiċi ta' grad 3 (CTCAE verżjoni 4.0) jew oghla (severi jew ta' periklu għall-ħajja) wara l-bidu tal-ġħoti ta' blinatumomab kienu jinkludu enċefalopatija, aċċessjonijiet, disturbi fit-taħdit, disturbi fil-koxjenza, konfużjoni u diżorjentazzjoni, u disturbi fil-koordinazzjoni u l-bilanċ. Fost pazjenti li kellhom esperjenza ta' avveniment newroloġiku, il-ħin medjan għall-ewwel avveniment kien fl-ewwel ġimagħtejn 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 anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal avvenimenti newroloġiċi serji bħal disturb konoxxittiv, enċefalopatija, u konfużjoni.

Pazjenti bi storja medika ta' sinjali u sintomi newroloġiċi (bħal sturdament, ipoestesija, iporiflessija, roġħda, disasteżija, parasteżija u indeboliment tal-memorja) urew rata oghla ta' avvenimenti newroloġiċi (bħal roġħda, sturdament, stat konfuż, enċefalopatija u atassija). Fost dawn il-pazjenti, iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment newroloġiku kien fl-ewwel ċiklu ta' trattament.

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti bi storja jew bi preżenza ta' patoloġija klinikament rilevanti tas-CNS (eż. epilessija, aċċessjoni, paresi, afasja, puplesija, korrimenti severi tal-moħħ, dimensja, marda ta' Parkinson, mard taċ-ċervellet, sindrome organika tal-moħħ u psikożi) għaliex dawn kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Hemm possibbiltà ta' riskju oghla ta' avvenimenti newroloġiċi f'din il-popolazzjoni. Il-benefiċċji potenzjali tat-trattament għandhom jitqiesu b'attenzjoni kontra r-riskju ta' avvenimenti newroloġiċi u għandha tintuża kawtela ikbar meta BLINCYTO jingħata lil dawn il-pazjenti.

Hemm esperjenza limitata bi blinatumomab f'pazjenti b'ALL attiva dokumentata fis-CNS jew fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF - *cerebrospinal fluid*). Madankollu, kien hemm pazjenti li kienu ttrattati bi blinatumomab fi studji kliniċi wara t-tneħħija tal-blasts tas-CSF b'terapija diretta lejn is-CNS (bħal kimoterapija ġot-teka). Għalhekk, meta s-CSF jiġi mnaddaf, jista' jibda t-trattament bi BLINCYTO.

Huwa rakkomandat 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 newroloġiċi (eż. test tal-kitba). L-immanigġjar ta' dawn is-sinjali u s-sintomi sabiex jgħaddu jista' jeħtieġ l-interruzzjoni temporanja jew inkella l-waqfien permanenti ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2). Fil-każ ta' aċċessjoni, hija rakkomandata profilassi sekondarja bi prodotti mediċinali xierqa kontra l-konvulżjonijiet (eż. levetiracetam).

Infezzjonijiet

F'pazjenti li qed jirċievu blinatumomab, kienu osservati infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsi, pulmonite, batterimja, infezzjonijiet opportunistiċi 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-linja bażi ta' 2 esperjenzaw inċidenza oġhla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni tal-ECOG ta' < 2. Hemm esperjenza 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 jiġu ttrattati kif xieraq. L-immaniġġjar ta' infezzjonijiet jista' jeħtieġ l-interruzzjoni temporanja jew il-waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' reħa ta' ċitokini u reazzjonijiet għall-infużjoni

Is-sindrome ta' reħa ta' ċitokini (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-għadd totali ta' bilirubina, u nawsja; 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) kienu assoċjati b'mod komuni ma' CRS (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li jesperjenzaw is-sindrome ta' tnixxija kapillari għandhom jiġu mmaniġġjati minnufih.

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

Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu ma jingħarfux klinikament minn manifestazzjonijiet ta' CRS (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni generalment seħhew malajr fi żmien 48 siegħa wara l-bidu tal-infużjoni. Madankollu, xi pazjenti rrappurtaw dewmien fil-bidu tar-reazzjonijiet għall-infużjoni jew dawn seħhew f'ċikli li ġew aktar tard. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet għall-infużjoni, b'mod speċjali matul il-bidu tal-ewwel u t-tieni ċiklu ta' trattament u għandhom jiġu ttrattati kif xieraq. L-użu ta' mediċini kontra d-deni (eż. paracetamol) huwa rakkomandat 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' jeħtieġ 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' aċidu 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'lewkoċitożi oġhla jew b'piż ta' tumur għoli. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' TLS, li jinkludu l-funzjoni tal-kliwi u l-bilanċ tal-fluwidi fl-ewwel 48 siegħa wara l-ewwel infużjoni. Fi studji kliniċi, pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi wrew żieda fl-inċidenza ta' TLS meta mqabbla ma' pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi jew funzjoni normali tal-kliwi. L-immaniġġjar ta' dawn l-

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

Newtrogenija u newtrogenija bid-deni

In-newtrogenija u n-newtrogenija bid-deni, li jinkludu kazijiet ta' periklu għall-hajja, kienu osservati f'pazjenti li qed jirċievu BLINCYTO. Il-parametri tal-laboratorju (li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għall-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm u għall-għadd assolut ta' newtrofili) għandhom ikunu mmonitorjati b'mod regolari matul l-infuzjoni ta' BLINCYTO, b'mod speċjali matul l-ewwel 9 ijiem tal-ewwel ċiklu, u għandhom ikunu ttrattati kif xieraq.

Żieda fl-enzimi tal-fwied

It-trattament bi BLINCYTO kien assoċjat ma' żidiet temporanji fl-enzimi tal-fwied. Il-maġġoranza tal-kazijiet kienu osservati fl-ewwel ġimgħa tal-bidu tat-trattament u ma kinux jehtiegu 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-għadd totali ta' bilirubina fid-demm qabel jinbeda u waqt it-trattament bi BLINCYTO, b'mod speċjali matul l-ewwel 48 siegħa tal-ewwel 2 ċikli. L-immaniġġjar ta' dawn l-avvenimenti jista' jehtieg l-interruzzjoni temporanja jew inkella l-waqfien ta' BLINCYTO (ara sezzjoni 4.2).

Pankreatite

Pankreatite, ta' periklu għall-hajja jew fatali, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu BLINCYTO fi studji kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'ċerti kazijiet, terapija b'doża għolja ta' steroidi setgħet kkontribwiet għall-pankreatite.

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

Lewkoenċefalopatija li tinkludi lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Kienu osservati bidliet fl-immaġni bir-rizonanza 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 sistemici għoljin ta' methotrexate jew cytarabine got-teka). Ir-rilevanza klinika ta' dawn il-bidliet fl-immaġni mhix magħrufa.

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

Rikaduta negattiva għal CD19

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B negattiva għal CD19 kienet irrappurtata f'pazjenti li rkadew li kienu 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 jirċievu BLINCYTO, inkluż dawk mingħajr anormalitajiet immunofenotipiċi u/jew ċitogeniċi fid-dijanjozi inizjali. Il-pazjenti li rkadew kollha għandhom jiġu mmonitorjati għall-preżenza ta' AML.

Immunizzazzjonijiet

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali hajjin matul jew wara terapija bi BLINCYTO ma gietx studjata. Mhux rakkomandat li titwettag vaċċinazzjoni b'vaċċini ta' virus ħaj mill-inqas ġimagħtejn qabel il-bidu tat-trattament bi BLINCYTO, matul it-trattament, u sakemm il-limfoċiti B jkunu reġgħu lura għall-medda normali wara l-aħħar ċiklu ta' trattament.

Minħabba t-tnaqqis potenzjali ta' ċelluli B fit-trabi tat-twelid wara esponiment għal blinatumomab waqt it-tqala, it-trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati għal tnaqqis taċ-ċelluli B, u t-tilqim b'vaċċini li jkun fihom virus ħaj għandu jiġi pospost sakemm l-għadd 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-għoti tal-medicina

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

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

Il-bidu tat-trattament bi BLINCYTO jikkawża reha temporanja ta' ċitokini matul l-ewwel jiem tat-trattament li jista' jissopri l-enzimi CYP450. Il-pazjenti li qed jirċievu prodotti medicinali li huma sustrati ta' CYP450 u ta' trasportaturi b'indiċi terapewtiku dejjaq għandhom ikunu mmonitorjati għal effetti avversi (eż. warfarin) jew konċentrazzjonijiet ta' medicini (eż. cyclosporine) matul dan iż-żmien. Id-doża tal-prodott medicinali mogħti fl-istess żmien għandha tkun aġġustata skont kif meħtieġ.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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 riproduttiva 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 tossiċità għall-embrijun jew teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3). Kien osservat it-tnaqqis mistenni ta' ċelluli B u T fi ġrieden tqal, iżda l-effetti ematoloġiċi ma ġewx ivvalutati fil-feti.

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

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

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

Treddiġh

Mhux magħruf jekk blinatumomab jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Abbażi tal-kwalitajiet farmakoloġiċi tiegħu, ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. Konsegwentement, bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddiġh hu kontraindikata matul it-trattament u tal-anqas għal 48 siegħa wara it-trattament bi blinatumomab.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju biex jevalwa l-effetti ta' blinatumomab fuq il-fertilità. L-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi tal-ġrieden irġiel jew nisa fl-istudji dwar it-tossiċità ta' 13-il ġimgha 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). Minhabba l-potenzjal ta' avvenimenti newroloġiċi, 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 newroloġiċi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu: deni (70.8%), infezzjonijiet – patoġenu mhux speċifikat (41.4%), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (33.4%), uġiġh ta' ras (32.7%), nawsja (23.9%), anemija (23.3%), tromboċitopenija (21.6%), edima (21.4%), newtopenija (20.8%), newtopenija bid-deni (20.4%), dijarea (19.7%), rimettar (19.0%), raxx (18.0%), žieda fl-enzimi epatiċi (17.2%), sogħla (15.0%), disturbi infettivi tal-batterji (14.1%), roġħda (14.1%), sindrome ta' reħa ta' ċitokini (13.8%),

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

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati hawn taht 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 rrapportata għal kull reazzjoni avversa fl-istudji kliniċi ta' pazjenti b' ALL bi prekursor taċċelluli 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 hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet batteriċi ^{a, b} Infezzjonijiet virali ^{a, b} Infezzjonijiet – b'patoġenu mhux speċifikat ^{a, b}	Sepsi Pulmonite Infezzjonijiet fungali ^{a, b}	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni Enemija ¹ Newtrogenija ² Tromboċitopenija ³ Lewkopenija ⁴	Lewkoċitozi ⁵ Limfopenija ⁶	Limfadenopatija Istoċitozi ematofagoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	Sindrome ta' reħa ta' ċitokini ^a	Sensittività eċċessiva	Iperċitokinemija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Sindrome ta' lisi ta' tumur	
Disturbi psikjatriċi ^a	Insomnja	Stat ta' konfużjoni ^a Diżorjentazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża ^a	Uġigh ta' ras Roghda	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, toraċiċi u medjastinali	Soghla	Qtuġh ta' nifs Soghla produttiva Insuffiċjenza respiratorja Tharħir	Qtuġh ta' nifs meta wieħed jistrapazza Insuffiċjenza respiratorja akuta

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)
Disturbi gastrointestinali	Nawsja Dijarea Rimettar Stitikezza Ugigh addominali		Pankreatite ^a
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Iperbilirubinemija ^{a, 10}	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ¹¹		
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugigh fid-dahar Ugigh fl-estremityajiet	Ugigh fl-għadam	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni ¹² Sirdat Edima ¹³	Ugigh fis-sider ¹⁴ Ugigh	
Investigazzjonijiet	Żieda fl-enzimi tal-fwied ^{a, 15} Tnaqqis fl-immunoglobulini ¹⁶	Żieda fil-piż Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ¹⁷		

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

^b Termini tal-grupp ta' livell għoli tal-MedDRA (MedDRA verżjoni 23.0).

It-termini tal-avvenimenti li jirrapprezentaw l-istess kunċett jew kondizzjoni medika ġew miġbura flimkien u rrapportati bħala reazzjoni avversa waħda fit-tabella ta' fuq. It-termini li jikkontribwixxu għar-reazzjoni avversa rilevanti huma indikati taht:

¹ Anemija tinkludi anemija u tnaqqis fl-emoglobina.

² Neutropenija tinkludi neutropenija u għadd imnaqqas ta' newtrofilu.

³ Tromboċitopenija tinkludi għadd imnaqqas ta' plejtlits u tromboċitopenija.

⁴ Lewkopenija tinkludi lewkopenija u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm.

⁵ Lewkoċitosi tinkludi lewkoċitosi u żieda fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm.

⁶ Limfopenija tinkludi għadd imnaqqas ta' limfoċiti u limfopenija.

⁷ Takikardja tinkludi takikardija tas-sinus, takikardija supraventrikulari, takikardija, takikardija atrijali u takikardija 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 ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx bil-hakk, raxx fis-sit tal-kateter, raxx pustulari, raxx ġenitali, raxx papulari u raxx vexxikulari.

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

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

¹⁴ Ugigh fis-sider jinkludi skumdità fis-sider, ugigh fis-sider, ugigh muskuluskelettriku fis-sider u ugigh 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 żieda 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 fil-globulini, ipogammaglobulinemija, ipoglobulinemija u tnaqqis fl-immunoglobulini.

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

sindrome ta' reħa ta' ċitokini, pressjoni baxxa, uġiġħ fil-muskoli, ħsara akuta fil-kliewi, pressjoni għolja, raxx, takipneja, nefħa fil-wiċċ, edima fil-wiċċ u raxx eritematuż.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Avvenimenti newroloġiċi

Fl-istudju kliniku randomised ta' fażi III (N = 267), u fl-istudju kliniku bi grupp wieħed ta' fażi II (N = 189) f'pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia ttrattati bi BLINCYTO, 66.0% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjoni avversa newroloġika waħda jew iżjed (li jinkludu disturbi psikjatriċi), li jinvolvu primarjament is-CNS. Reazzjonijiet avversi newroloġiċi 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 enċefalopatija, roġħda, afasja u stat ta' konfużjoni. Il-maġġoranza tal-avvenimenti newroloġiċi (80.5%) kienu klinikament riversibbli u għaddew wara l-interruzzjoni ta' BLINCYTO. Iż-żmien medjan sal-ewwel avveniment kien fi żmien l-ewwel ġimagħtejn ta' trattament. Każ wieħed ta' enċefalopatija fatali ġie rrapportat fi studju kliniku bi grupp wieħed ta' fażi II li twettaq qabel.

Ġew irrapportati avvenimenti newroloġiċi għal 62.2% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (N = 45). Avvenimenti newroloġiċi serji u ta' grad ≥ 3 ġew irrapportati bħala 13.3% kull wieħed f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia.

Ġew irrapportati avvenimenti newroloġiċi għal 71.5% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD (N = 137), li minnhom 22.6% esperjenzaw avvenimenti serji. Avvenimenti ta' grad ≥ 3 u grad ≥ 4 , rispettivament, ġew irrapportati għal 16.1% u 2.2% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD.

Għall-immanigġjar kliniku ta' avvenimenti newroloġiċi, ara sezzjoni 4.4.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet virali, batteriċi u fungali ta' periklu għall-ħajja jew fatali (grad ≥ 4) kienu rrapportati f'pazjenti ittrattati bi BLINCYTO. Barra minn hekk, fl-istudju kliniku ta' fażi II kienu osservati riattivazzjonijiet ta' infezzjoni virali (eż. Polyoma (BK)) f'adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia. Il-pazjenti b'All bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia bi stat ta' esekuzzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ta' 2 esperjenzaw inċidenza oġħla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni tal-ECOG ta' < 2 . Għall-immanigġjar kliniku ta' infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.

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

Fl-istudju kliniku randomised ta' fażi III (N = 267), u fl-istudju kliniku bi grupp wieħed ta' fażi II (N = 189) f'pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia ttrattati bi BLINCYTO, 14.7% tal-pazjenti esperjenzaw CRS. Reazzjonijiet serji ta' CRS kienu rrapportati fi 2.4% tal-pazjenti bi żmien medjan sal-bidu tagħhom ta' jumejn.

Sindrome ta' reħa ta' ċitokini kienet irrappurtata fi 8.9% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (N = 45), li minnhom 2.2% esperjenzaw avvenimenti serji. L-ebda avvenimenti ta' grad ≥ 3 jew ≥ 4 ma kienu rrapportati.

Sindrome ta' reħa ta' ċitokini ġie rrapportat f'2.9% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD (N = 137). Avvenimenti ta' grad 3 u serji ġew irrapportati għal 1.5% kull wieħed

mill-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD; l-ebda avvenimenti tal-grad ≥ 4 ma ġew irrapportati.

Sindrome ta' tnixxija kapillari ġiet osservata f'pazjent wiehed fl-istudju kliniku ta' fażi II f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia u f'pazjent wiehed fl-istudju kliniku ta' fażi II f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD. Sindrome ta' tnixxija kapillari ma ġietx osservata f'pazjenti adulti fl-istudju kliniku ta' fażi II f'pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia.

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

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fl-istudju kliniku randomised ta' fażi III (N = 267), u fl-istudju kliniku bi grupp wiehed ta' fażi II (N = 189) f'pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia ttrattati bi BLINCYTO, 22.4% tal-pazjenti rrappurtaw zieda fl-enzimi tal-fwied u sinjali/sintomi assoċjati. Reazzjonijiet avversi serji u ta' grad ≥ 3 (bħal zieda fl-ALT, zieda fl-AST u zieda 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' zieda fl-enzimi tal-fwied ġew irrapportati għal 17.8% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (N = 45), li minnhom 2.2% esperjenzaw avvenimenti serji. Avvenimenti ta' grad ≥ 3 u grad ≥ 4 , rispettivament, ġew irrapportati għal 13.3% u 6.7% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia.

Avvenimenti ta' zieda fl-enzimi tal-fwied ġew irrapportati għal 12.4% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD (N = 137). Avvenimenti ta' grad ≥ 3 u grad ≥ 4 , rispettivament, ġew irrapportati għal 8.0% u 4.4% tal-pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD.

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

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

Pankreatite

Pankreatite, ta' periklu għall-ħajja jew fatali, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu BLINCYTO fi studji kliniċi 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-moħħ konsistenti ma' lewkoenċefalopatija esperjenzaw reazzjonijiet avversi serji fl-istess żmien li jinkludu stat ta' konfużjoni, roġħda, 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 irrappurtat fl-istudji kliniċi.

Popolazzjoni pedjatrika

BLINCYTO kien evalwat f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti fi studju tal-fażi I/II ta' eskalazzjoni/evalwazzjoni tad-doża bi grupp wiehed (MT103-205), li fih 70 pazjent pedjatriku, bl-età ta' 7 xhur sa 17-il sena, ġew ittrattati bir-reġim tad-dożagġ speċifikat.

Ir-reazzjonijiet avversi serji rrapportati l-aktar kienu deni (11.4%), newtopenija bid-deni (11.4%), sindrome ta' reħa ta' ċitokini (5.7%), sepsi (4.3%), infezzjoni relatata mal-apparat (4.3%), doħa 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-infużjoni, zieda fil-piż, u pressjoni għolja.

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

F'doħa oġħla mid-doħa rakkomandata fi studju MT103-205, seħħ kaħ ta' insuffiċjenza tal-qalb fatali fil-preżenza ta' sindrome ta' reħa ta' ċitokini (CRS - cytokine release syndrome) u sindrome ta' lisi ta' tumur (TLS - tumour lysis syndrome) ta' periklu għall-ħajja, ara sezzjoni 4.4.

BLINCYTO ġie evalwat ukoll f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra fi studju randomised, ikkontrollat u open-label ta' faħi III (20120215), li fih 54 pazjent, b'età minn sena sa 18-il sena, ġew ittrattati bir-reġim tad-doħaġġ rakkomandat għal ALL bi prekursor taċ-ċelluli 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 prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti.

Popolazzjonijiet speċjali 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 suxxettibbli għal avvenimenti newroloġiċi serji bħal disturb konoxxittiv, enċefalopatija u konfużjoni.

Pazjenti anzjani b'ALL poħittiva għal MRD ittrattata bi BLINCYTO jista' jkollhom riskju miħjud ta' ipogammaglobulinemija meta mqabbla ma' pazjenti ta' età aktar zġħira. Huwa rakkomandat 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.

Immunogeniċità

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi kienu osservati u kienu jinkludu pazjent wiehed li rċieva 133 darba d-doża terapewtika rakkomandata ta' BLINCYTO mogħtija fuq perjodu ta' żmien qasir. Id-doži eċċessivi rriżultaw f'reazzjonijiet avversi li kienu konsistenti mar-reazzjonijiet osservati għad-doża terapewtika rakkomandata u kienu jinkludu deni, roġħda, u wġiġħ ta' ras. Fil-każ ta' doża eċċessiva, l-infużjoni għandha tiġi interrotta temporanjament u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati. Il-bidu mill-ġdid ta' BLINCYTO bid-doża terapewtika korretta għandu jitqies meta t-tossiċitajiet kollha jkunu għaddev u mhux aktar kmieni minn 12-il siegħa wara l-interruzzjoni tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi u mediċini oħrajn, Kodiċi ATC: L01FX07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Blinatumomab huwa molekula bispeċifika li tuża ċ-ċelluli T li tintrabat speċifikament mas-CD19 espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli ta' nisel B u s-CD3 espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T. Din tattiva ċ-ċelluli T endoġeni billi tikkonnettja s-CD3 fil-kumpless ta' riċetturi taċ-ċelluli T (TCR - *T-cell receptor*) mas-CD19 fuq ċelluli B beninni u malinni. L-attività kontra t-tumuri tal-immunoterapija bi blinatumomab ma tiddependix fuq ċelluli T li għandhom TCR speċifiku jew fuq antiġeni tal-peptidi ppreżentati miċ-ċelluli tal-kanċer, iżda hija ta' natura poliklonali u indipendenti mill-molekoli ta' antiġeni tal-lewkoċiti tal-bniedem (HLA - *human leukocyte antigen*) fuq ċelluli fil-mira. Blinatumomab jaġixxi ta' medjatur fil-formazzjoni ta' sinapsi ċitolitika bejn iċ-ċellula T u ċ-ċellula tat-tumur, u jerħi enzimi proteolitici biex joqtol kemm iċ-ċelluli fil-mira li jipproliferaw kif ukoll dawk inattivi. Blinatumomab huwa assoċjat ma' żieda temporanja fl-għadd ta' molekuli ta' adeżjoni taċ-ċelluli, il-produzzjoni ta' proteini ċitolitici, ir-reħa ta' ċitokini infjammatorji, u l-proliferazzjoni ta' ċelluli T, u jirriżulta fl-eliminazzjoni taċ-ċelluli CD19+.

Effetti farmakodinamiċi

Kienu osservati risponsi konsistenti immuni-farmakodinamiċi fil-pazjenti studjati. Matul l-infużjoni kontinwa fil-vini fuq 4 ġimgħat, ir-rispons farmakodinamiku kien ikkaratterizzat mill-attivazzjoni u r-ridistribuzzjoni inizzjali taċ-ċelluli T, it-tnaqqis rapidu taċ-ċelluli B periferali, u ż-żieda temporanja fiċ-ċitokini.

Ir-ridistribuzzjoni taċ-ċelluli T periferali (jiġifieri, l-irbit taċ-ċelluli T mal-endotelju tal-kanali tad-dem u/jew it-transmigrazzjoni fit-tessuti) sehħet wara l-bidu tal-infużjoni jew iż-żieda fid-doża ta' blinatumomab. L-għadd taċ-ċelluli T fil-bidu naqas fi żmien jum 1 sa 2 u wara reġa' lura għal-livelli fil-linja bażi fi żmien 7 sa 14-il jum fil-maġġoranza tal-pazjenti. Fi ftit pazjenti kienet osservata żieda fl-għadd ta' ċelluli T 'il fuq mil-linja bażi (espansjoni taċ-ċelluli T).

L-għadd ta' ċelluli B periferali naqas rapidament sa livell mhux traċċabbli matul it-ttrattament b' doži ta' ≥ 5 mcg/m²/jum jew ≥ 9 mcg/jum fil-maġġoranza tal-pazjenti. L-ebda rkupru fl-għadd ta' ċelluli B periferali ma kien osservat matul il-perjodu ta' ġimgħtejn mingħajr it-ttrattament bejn iċ-ċikli ta' trattament. It-tnaqqis mhux komplut ta' ċelluli B sehħ f' doži ta' 0.5 mcg/m²/jum u 1.5 mcg/m²/jum u fi ftit pazjenti mingħajr rispons f' doži oġħla.

Limfoċiti 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-infużjoni ta' blinatumomab. Il-livelli għoljin ta' ċitokini reġġħu lura għal-linja bażi fi żmien

24 sa 48 siegħa matul l-infuzjoni. F'cikli ta' trattament sussegwenti, iż-żieda fiċ-ċitokini seħħet f'inqas pazjenti b'inqas intensità meta mqabbla mal-ewwel 48 siegħa tal-ewwel ciklu ta' trattament.

Effikaċja klinika u sigurtà

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia.

Total ta' 456 pazjent b'età ta' ≥ 18 -il sena b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti kienu esposti għal BLINCYTO matul l-istudju kliniċi ta' fażi II u fażi III deskritti hawn taht.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO imqabbla ma' kimoterapija ta' kura standard (SOC – standard of care) ġew evalwati fi studju ta' fażi III randomised, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed (TOWER). Pazjenti eliġibbli kellhom età ta' ≥ 18 -il sena u stat ta' ECOG ta' ≤ 2 b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti (kellhom $> 5\%$ tal-blasts fil-mudullun u jew marda li reġgħet feġġet fi kwalunkwe hin 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 ewlenija, 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 gruppi (ara tabella 3).

Tabella 3. Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju ta' fażi 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 = trapiant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi alloġeniċi

SOC = standard of care [kura standard]

BLINCYTO ngħata bħala infużjoni kontinwa fil-vini. Fl-ewwel ciklu, id-doża tal-bidu kienet 9 mcg/jum għal ġimgha 1, imbagħad 28 mcg/jum għat-3 ġimghat li fadal. Id-doża mmirata ta' 28 mcg/jum ingħatat f'ciklu 2 u f'cikli sussegwenti b'bidu f'jum 1 ta' kull ciklu. Agġustament fid-doża kien possibbli f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Mill-267 pazjent li rċewew BLINCYTO, in-numru medju ta' cikli ta' trattament kompluti kien 2.0; mill-109 pazjenti li rċewew kimoterapija SOC, l-għadd medju ta' cikli 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-proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) kien 0.71 (0.55, 0.93) bejn il-gruppi ta' trattamenti 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-rizultati ta' OS kienet murija fis-sottogruppi permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni.

Rizultati konsistenti kienu osservati wara è-çensura fil-ħin ta' HSCT; l-OS medjana, içensurata 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 rrispondew 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-rizultati tal-effikaċja minn punti finali ewlenin oħra fl-istudju huma miġbura fil-qosor f'tabella 4.

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali

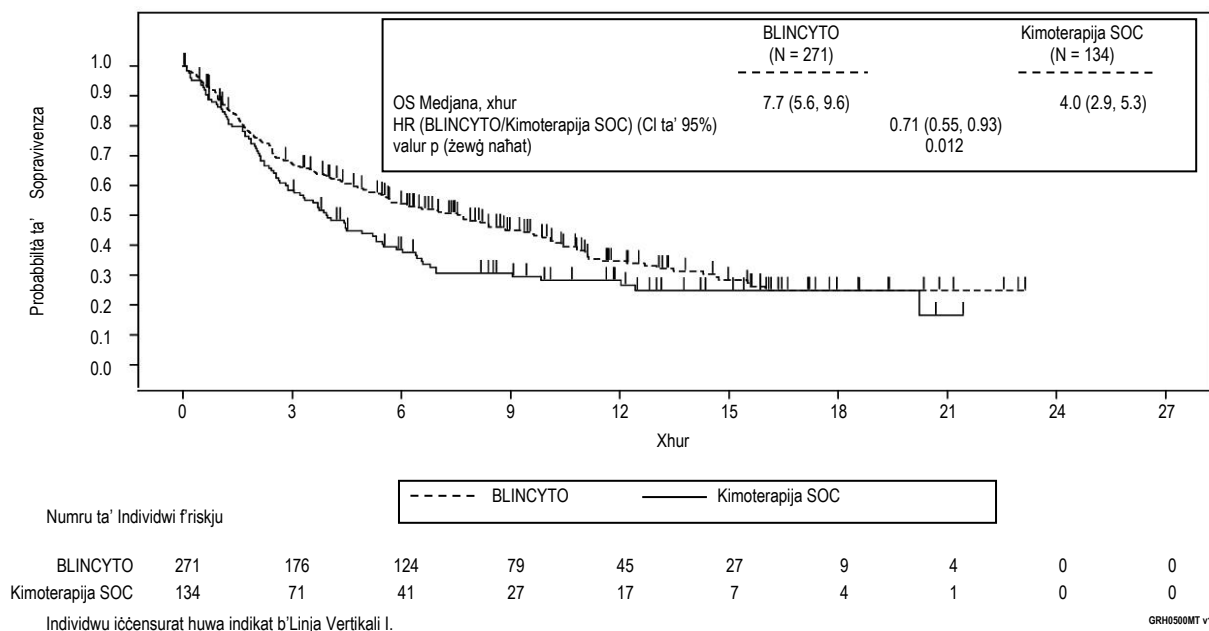


Tabella 4. Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena b'ALL bi prekursor taç-ċelluli B li reġghet feġġet jew rezistenti u negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Kimoterapija SOC (N = 134)
Remissjoni shiħa (CR - complete remission)		
CR ^a /CR ^b / [*] CR ^c , n (%) [CI ta' 95%]	119 (43.9) (37.9, 50.0)	33 (24.6) (17.6, 32.8)
Differenza fit-treatment [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-treatment [CI ta' 95%]	17.9 (9.6, 26.2)	
Valur p	< 0.001	

	BLINCYTO (N = 271)	Kimoterapija SOC (N = 134)
Sopravivenza minghajr 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 ematoloġiku- 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)
Rispons MRD^e għal CR/CRh*/CRi		
Pazjenti b'MRD li setgħu 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 għall-avveniment [CI ta' 95%]	4.5 xhur (3.6, 9.0)	3.8 xhur (1.9, 19.0)
alloHSCt wara l-linja bażi - n (%)		
Individwi kollha	65 (24)	32 (23.9)
Persuni li rrispondew b'mod ematoloġiku (CR/CRh*/CRi)	50 (42.0)	18 (54.5)
Żmien għal alloHSCt fost il-pazjenti kollha li kellhom trapjant Żmien medjan għall-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 għall-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 bħala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru sħiħ tal-għadd ta' ċelluli tad-demmm periferali (plejtlits $> 100\ 000$ /mikrolitru u għadd assolut ta' newtrofili [ANC - absolute neutrophil counts] $> 1\ 000$ /mikrolitru).

^b CRh* (Remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku parzjali) kienet definita bħala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru parzjali tal-għadd ta' ċelluli tad-demmm periferali (plejtlits $> 50\ 000$ /mikrolitru u ANC > 500 /mikrolitru).

^c CRi (Remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku mhux sħiħ) kienet definita bħala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru mhux komplut tal-għadd ta' ċelluli tad-demmm 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 reggħet feġġet wara li jinkiseb CR/CRh*/CRi jew mewt, skont liema jseħħ l-ewwel. L-individwi li ma jilhqax 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 $< 1 \times 10^{-4}$.

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

Kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa

F'dan l-istudju open-label, il-Kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL - *Health related quality of life*) irrappurtata mill-pazjenti ġiet imkejla bl-użu tal-Kwestjonarju tal-Kwalità tal-ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Ricerka u t-Trattament tal-Kanċer - Core 30 (EORTC QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*). F'analizi post hoc tas-sensittività, meta mqabbel ma' SOC, BLINCYTO b'mod konsistenti ttardja l-ħin sa deterjorament klinikament sinifikanti ta' HRQoL (aggravar ta' ≥ 10 punti mil-linja bażi) għall-istat ta' saħħa 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 oġġetti individwali. Peress li

r-riżultati tal-kwalità tal-ħajja marbuta mas-saħħa huma bbażati fuq analiżi post-hoc tas-sensittività, ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

BLINCYTO kien evalwat ukoll fi studju ta' fażi II, open-label, multicentriku u bi grupp wieħed ta' 189 pazjent (MT103-211). Il-pazjenti eliġibbli kellhom ≥ 18 -il sena u kellhom ALL bi prekursor taċ-ċelluli B negattiva għall-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 ematopojetici (HSCT - *hematopoietic stem cell transplantation*) alloġeniku, u kellha $\geq 10\%$ blasts fil-mudullun).

Medikazzjoni minn qabel, doża ta' BLINCYTO għal kull ċiklu ta' trattament u mnejn jingħata kienu identiċi għal dawk fl-istudju ta' fażi III. Il-pazjenti ngħataw 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 ġimgha qabel il-bidu tat-trattament bi BLINCYTO. BLINCYTO ngħata bħala infużjoni kontinwa ġol-vini. Fl-ewwel ċiklu, id-doża tal-bidu kienet 9 mcg/jum għal ġimgha 1, imbagħad 28 mcg/jum għat-3 ġimghat li fadal. Id-doża mmirata ta' 28 mcg/jum ingħatat fiċ-ċiklu 2 u ċ-ċikli sussegwenti b'bidu f'jum 1 ta' kull ċiklu. L-aġġustament fid-doża kien possibbli fil-każ ta' reazzjonijiet avversi. Il-popolazzjoni ttrattata kienet tinkludi 189 pazjent li rċevew tal-anqas infużjoni waħda ta' BLINCYTO; in-numru medju ta' ċikli 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-età 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 rċevew BLINCYTO u 32 minn 189 (16.9%) kienu rċevew iżjed minn 2 terapiji ta' salvataġġ preċedenti.

Il-punt ta' tmiem primarju kien ir-rata ta' remissjoni sħiħa/remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku parzjali (CR/CRh* - *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*) fi żmien 2 ċikli ta' trattament bi BLINCYTO. Wieħed u tmenin minn 189 (42.9%) pazjent kisbu CR/CRh* fl-ewwel 2 ċikli ta' trattament u l-maġġoranza tar-risponsi (64 minn 81) seħħew fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Fil-popolazzjoni tal-anzjani (≥ 65 sena) 11 minn 25 pazjent (44.0%) kisbu CR/CRh* fl-ewwel 2 ċikli ta' trattament (ara sezzjoni 4.8 għas-sigurtà 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 alloġeniku f'CR/CRh* indotta minn BLINCYTO (ara tabella 5).

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

	n (%) n = 189	CI ta' 95%
Remissjoni sħiħa (CR - <i>complete remission</i>) ¹ /Remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku parzjali (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 parzjali 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 bħala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, ebda evidenza ta' mard, u rkupru sħiħ tal-għadd ta' ċelluli tad-demmm periferali (plejtlits $> 100,000$ /mikrolitru u għadd assolut ta' newtrofili [ANC - absolute neutrophil counts] $> 1,000$ /mikrolitru).

² CRh* kienet definita bhala $\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun, ebda evidenza ta' mard, u rkupru parzjali tal-għadd tač-ċelluli tad-demmm periferali (plejtlits $> 50\,000$ /mikrolitru u ANC > 500 /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-għadd tač-ċelluli tad-demmm periferali: plejtlits $\leq 50\,000$ /mikrolitru u/jew ANC ≤ 500 /mikrolitru.

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

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

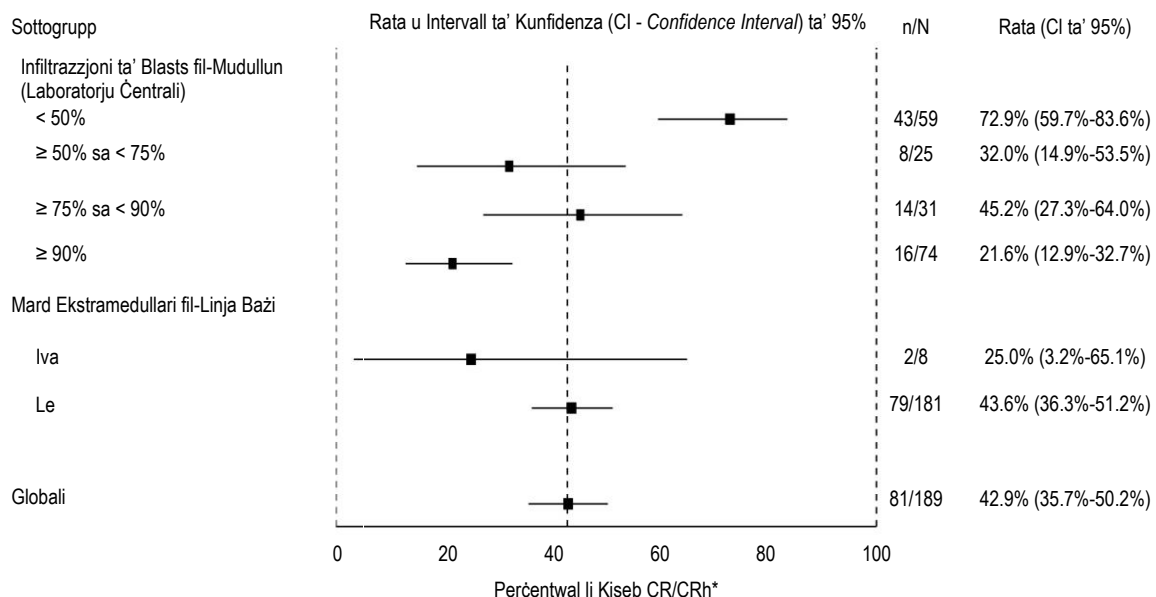
F'analizi esploratorja speċifikata minn qabel, 60 minn 73 pazjent evalwati għall-mard residwu minimu (MRD - *minimal residual disease*) b'CR/CRh* (82.2%) kellhom ukoll rispons ta' MRD (definit bhala MRD b'reazzjoni katina tal-polymerase [PCR - *polymerase chain reaction*] $< 1 \times 10^{-4}$).

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 wahda ≥ 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 piż ta' tumur kif imkejjel bil-perċentwal ta' ċelluli blast fil-mudullun fil-linja baži ($\geq 90\%$) 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'piż ta' tumur baxx ($< 50\%$) kellhom l-aħjar 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 ċikli għall-istudju MT103-211 (sett ta' analiżi primarja)



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

Hemm dejta limitata f'pazjenti bl-ewwel rikaduta li tkun seħhet tard ta' ALL b'prekursur tač-ċelluli B definita bhala rikaduta li seħhet aktar minn 12-il xahar wara l-ewwel remissjoni jew aktar minn 12-il xahar wara HSCT fl-ewwel remissjoni. Fl-istudji kliniċi ta' fażi II, 88.9% (8/9) tal-pazjenti bl-ewwel rikaduta li tkun seħhet tard, kif definit fl-istudji individwali, kisbu CR/CRh* fl-ewwel 2 ċikli ta'

trattamento, bi 62.5% (6/9) li kisbu rispons ta' MRD u 37.5% (3/9) li kellhom HSCT allogeneiku wara t-trattamento bi BLINCYTO. Is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) medjana kienet ta' 17.7 xhur (CI ta' 95%: 3.1 – mhux estimabbli).

Fl-istudju ta' fażi III randomised, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed (TOWER), 70% (7/10) tal-pazjenti li jkunu għadew 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 ċikli tat-trattamento. Ħamsin 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 allojeniku wara t-trattamento. 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 prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia f'pazjenti adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO ġew evalwati fi studju ta' fażi II open-label u b'aktar minn ċentru wiehed u bi grupp wiehed (ALCANTARA). Pazjenti eliġibbli kienu tal-età ta' ≥ 18-il sena b'ALL bi prekursor B pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia: li reġgħet feġġet jew rezistenti għal mill-inqas inibitur tat-tyrosine kinase (TKI) wiehed 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 ċiklu, id-doża tal-bidu kienet 9 mcg/jum għal ġimgha 1, imbagħad 28 mcg/jum għat-3 ġimghat 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 waħda ta' BLINCYTO; in-numru medju ta' ċikli tat-trattamento 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-trattamento TKI ^a	
1	7 (15.6)
2	21 (46.7)
≥ 3	17 (37.8)
Terapija ta' salvataġġ preċedenti	31 (61.9)
alloHSCT ^b preċedenti	20 (44.4)
Blasts fil-mudullun ^c , n (%)	
≥ 50% sa < 75%	6 (13.3)
≥ 75%	28 (62.2)

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

^b alloHSCT = trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici allojenici

^c ivvalutati b' mod ċentrali

Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-rata CR/CRh* f'zewg cikli tat-trattament bi BLINCYTO. Sittax mill-45 (35.6%) pazjent kisbu CR/CRh* fl-ewwel zewg cikli tat-trattament. Mis-16-il pazjent b'CR/CRh* fl-ewwel zewg cikli, 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).

Żewg 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). Ħamsa minn 16-il pazjent (31.3%) kellhom HSCT alloġeniku f'CR/CRh* indotta minn BLINCYTO.

Tabella 7. Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ≥ 18-il sena b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL - acute lymphoblastic leukaemia) bi prekursor taċ-ċelluli B li reġghet feġġet jew rezistenti u pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (ALCANTARA)

	N = 45
Remissjoni shiħa (CR) ^a /Remissjoni shiħa 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 bħala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru shiħ tal-għadd ta' ċelluli tad-demmm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru u għadd assolut ta' newtrofili [ANC - absolute neutrophil counts] > 1 000/mikrolitru).

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

^c CRi (remissjoni shiħa bi rkupru ematoloġiku mhux shiħ) kienet definita bħala ≤ 5% ta' blasts fil-mudullun, l-ebda evidenza ta' mard, u rkupru mhux komplut tal-għadd ta' ċelluli tad-demmm periferali (plejtlits > 100 000/mikrolitru jew ANC > 1 000/mikrolitru).

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

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

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

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

^h NE = ma jistax jiġi stmat.

Il-pazjenti bl-ogħla piż ta' tumur kif imkejje bil-perċentwal ta' ċelluli blast fil-mudullun fil-linja bażi (≥ 50%) xorta kellhom rispons b'rilevanza klinika b'rata ta' CR/CRh* ta' 26.5% (CI ta' 95%: 12.9 – 44.4). Il-pazjenti b'piż ta' tumur baxx (< 50%) kellhom l-aħjar rispons 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' ċelluli tad-demmm bojod periferali (≥ 3.0 × 10⁹/L), ir-rata ta' rispons kienet ta' 27.3% (CI ta' 95%: 10.7 – 50.2) filwaqt li l-perċentwal ta' rispons għal dawk b'għadd aktar baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod (< 3.0 × 10⁹/L) kienet ta' 43.5% (CI ta' 95%: 23.2 - 65.5).

Effetti ta' trattament f'sottogruppi evalwabbli (eż. status ta' mutazzjoni, għadd ta' TKIs preċedenti, status ta' HSCT preċedenti, u rikaduta mingħajr HSCT preċedenti) kienu generalment konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni generali. Pazjenti b'mutazzjoni T315I, mutazzjonijiet oħra, jew anormalitajiet

ċitogeniċi addizzjonali rrispondew b'rata simili meta mqabbla ma' dawk li ma kellhomx dawn il-mutazzjonijiet jew anormalitajiet.

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO f'pazjenti adulti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD ġew evalwati fi studji ta' fażi II open-label, b'aktar minn ċentru wiehed u bi grupp wiehed (BLAST). Il-pazjenti eligibbli kienu tal-età ta' ≥ 18 -il sena mingħajr HSCT minn qabel, kienu rċevew mill-inqas 3 blokk ta' terapija ta' induzzjoni standard għal ALL, kienu f'remissjoni ematoloġika sħiħa (definita bhala $< 5\%$ blasts fil-mudullun, għadd assolut ta' newtrofili $\geq 1\ 000$ /mikrolitri, plejtlits $\geq 50\ 000$ /mikrolitri, u livell ta' emoglobina ≥ 9 g/dL) u kellhom insuffiċjenza molekulari jew rikaduta molekulari (definita bhala MRD $\geq 10^{-3}$), ara tabella 8. L-istatus ta' MRD fl-iskrining kien determinat minn aspirazzjonijiet tal-mudullun permezz ta' ċitometrija tal-fluss jew reazzjoni katina tal-polimerażi (PCR) f'sensittività baxxa ta' 10^{-4} abbażi ta' evalwazzjonijiet lokali fuq il-post. Laboratorju ċentrali kkonferma sussegwentement livelli ta' MRD minn PCR. L-interpretazzjoni finali ta' riżultati ta' MRD segwiet linji gwida tal-Konsorzju EuroMRD.

Tabella 8. Demografija u Karatteristiċi fil-Linja Bażi 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 bażi*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ u < 1	9 (7.8)
$\geq 10^{-2}$ u $< 10^{-1}$	45 (38.8)
$\geq 10^{-3}$ u $< 10^{-2}$	52 (44.8)
$< 10^{-3}$	3 (2.6)
Taht il-limitu inferjuri ta' kwantifikazzjoni	5 (4.3)
Mhux magħruf	2 (1.7)

* Ivvalutat b'mod ċentrali f'assagġ b'sensittività minima ta' 10^{-4}

BLINCYTO ngħata bhala infużjoni kontinwa ġol-vini. Pazjenti rċevew BLINCYTO b'doża kostanti ta' 15 mcg/m²/jum (ekwivalenti għad-dożaġġ rakkomandat ta' 28 mcg/jum) għaċ-ċikli kollha tat-trattament. Pazjenti rċevew sa 4 ċikli tat-trattament. Agġustament fid-doża kien possibbli f'każ ta' reazzjonijiet 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 wiehed ta' trattament ta' BLINCYTO. Tmienja u tmenin mill-113-il-pazjent (77.9%) evalwabbli kisbu rispons MRD komplut wara ċiklu wiehed ta' trattament; ara tabella 9. Żewġ individwi kisbu rispons MRD komplut b'ċiklu wiehed addizzjonali ta' BLINCYTO. Ir-rati ta' rispons MRD skont l-età u l-livell ta' MRD fis-sottogruppi tal-linja bażi kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali.

RFS f'pazjenti b'ALL bi prekursor taç-ċelluli 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. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'età ta' \geq 18-il sena b'ALL bi prekursor taç-ċelluli B pożittiva għal MRD (BLAST)

Rispons MRD komplut ^a , n/N (%), [95% CI]	88/113 ^b (77.9) [69.1-85.1]
età ta' \geq 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 għe definit bħala n-nuqqas ta' MRD identifikabbli kkonfermata f'assaġġ b'sensittività minima ta' 10^{-4} .

^b Mija u tlethax-il pazjent (97.4%; 113/116) kienu inklużi fis-sett tal-analiżi sħiħ 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*) għew evalwati fi studju randomised, ikkontrollat, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed (20120215). Il-pazjenti eliġibbli kellhom età ta' bejn 28 jum u 18-il sena b'ALL bi prekursor taç-ċelluli B negattiva għall-kromosoma ta' Philadelphia li reġġhet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra u kellhom $< 25\%$ blasts fil-mudullun. Il-pazjenti f'riskju għoli għew iddefiniti skont il-kriterji ta' IntReALL. Pazjenti b'patoloġija tas-CNS klinikament rilevanti li tehtieg trattament (eż. epilessija instabbli) jew b'evidenza ta' involviment attwali tas-CNS minn ALL kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti għew irreġistrati u randomised wara l-induzzjoni u 2 blokko ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni.

Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu BLINCYTO jew it-tielet blokka ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni ta' SOC (Konsolidazzjoni ta' riskju għoli 3, HC3). Il-pazjenti fil-grupp ta' BLINCYTO rċievew ċiklu wiehed ta' BLINCYTO bħala infużjoni kontinwa ġol-vini ta' 15 mcg/m²/jum fuq 4 ġimgħat (id-doża massima ta' kuljum ma setgħetx taqbeż it-28 mcg/jum). Aġġustament fid-doża kien possibbli f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Ir-randomisation kienet stratifikata 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-demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi (ara tabella 10). L-ebda individwu ma kellu HSCT preċedenti.

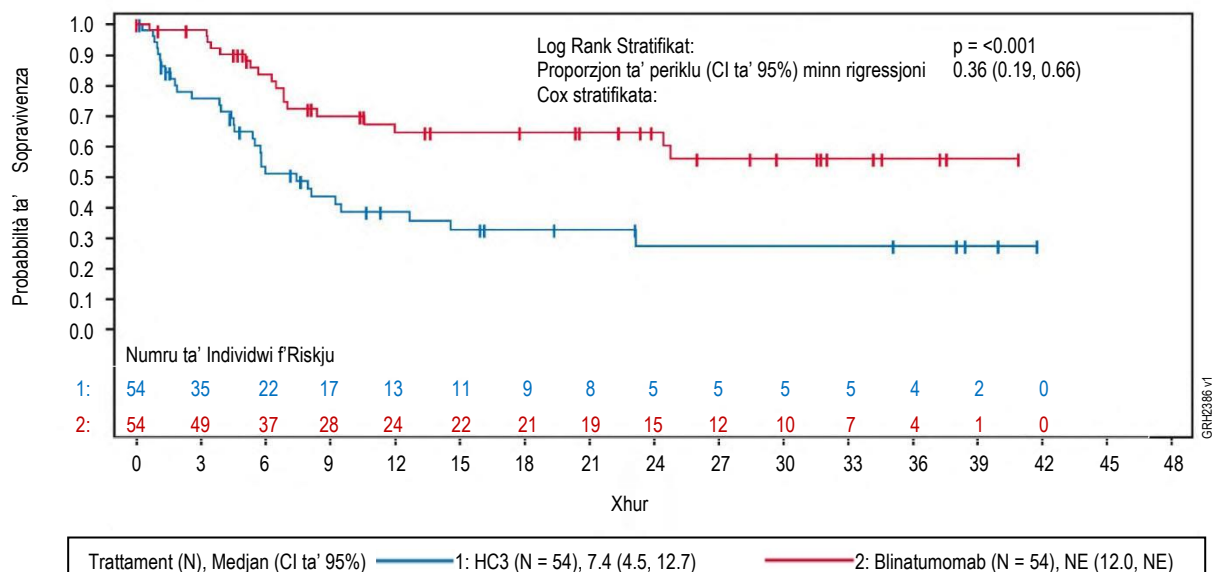
Tabella 10. Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju 20120215

Karatteristiċi	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)
Irgiel, n (%)	30 (55.6)	22 (40.7)

Karatteristiċi	BLINCYTO (N = 54)	Kimoterapija SOC (N = 54)
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 Ohra fil-Paċifiku	0 (0.0)	0 (0.0)
Ohra	3 (5.6)	5 (9.3)
Bajda	50 (92.6)	43 (79.6)
Okkorrenza u tip ta' kwalunkwe anormalità ġenetika, n (%)		
Le	34 (63.0)	29 (53.7)
Iva	20 (37.0)	25 (46.3)
Iperdiploidija	6 (11.1)	6 (11.1)
Ipodiploidija	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)
Ohra	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)
Ċitomorfoloġija, 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)
Mhux evalwabbli	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 dijanjożi sar-rikaduta (xhur), 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. L-effetti tat-trattament fis-sottogruppi (eż. L-età, il-piż tat-tumur/l-istatus tal-MRD, iż-żmien mill-ewwel dijanjożi sar-rikaduta) kienu, b' mod ġenerali, konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali. Ara figura 3 u tabella 11 għar-riżultati tal-effikaċja tal-analiżi primarja minn studju 20120215.

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



CI = intervall ta' kunfidenza, HC3 = Konsolidazzjoni ta' riskju għoli 3, N = għadd ta' pazjenti fis-sett tal-analiżi, NE = mhux evalwabbli.

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

	BLINCYTO (N = 54)	Kimoterapija ta' SOC (N = 54)
Sopravivenza minghajn 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%] ^{e,d}	0.43 [0.18, 1.01]	
Valur p ^{e,f}	0.047	
Rispons MRD^g		
Numru ta' risponsi 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-analiżi primarja (data sas-17 ta' Lulju 2019).

^a Iż-żmien ta' EFS ġie kkalkulat mill-hin tar-randomisation sad-data tar-rikaduta jew piż tat-tumur ta' $\geq 5\%$ u $< 25\%$ blasts wara li nkisbet remissjoni sħiħa (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 smat.

^c Abbazi tal-mudell ta' Cox stratifikat.

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

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

^f Il-punt finali ma ġiex ittestjat b'mod formali. Il-valur p ma ġiex aġġustat għall-multiplikità.

^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 rispons ta' MRD wara li kellhom MRD $\geq 10^{-4}$ jew $< 10^{-4}$ fil-linja bażi; n2: in-numru ta' pazjenti vvalutati.

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

Iż-żmien ta' segwitu medjan għal EFS kien ta' 51.9 xahar (CI ta' 95%: 47.2, 62.1). F'pazjenti li rċewew il-kimoterapija ta' konsolidazzjoni ta' SOC (HC3), l-istima Kaplan-Meier ta' EFS ta' 36 xahar kienet ta' 27.6% (CI ta' 95%: 16.2, 40.3) meta mqabbla ma' 63.3% (CI ta' 95%: 48.7, 74.8) f'pazjenti li rċewew BLINCYTO u l-proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) kien ta' 0.35 (0.20, 0.61).

Iż-żmien ta' segwitu medjan għal OS kien ta' 55.2 xahar għall-popolazzjoni ġenerali u kien simili bejn il-gruppi ta' trattament. L-istima Kaplan-Meier ta' 36 xahar kienet ta' 49.0% (CI ta' 95%: 34.8 għal 61.8) fil-grupp tal-kimoterapija (HC3) u 80.8% (CI ta' 95%: 67.3 għal 89.2) fil-grupp ta' BLINCYTO u l-proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) kien ta' 0.33 (0.16, 0.66). Iż-żmien medjan għat-trapjant kien ta' 1.7 xhur (firxa: 1 sa 4 xhur) fil-grupp ta' HC3 u 1.9 xhur (firxa: 1 sa 3 xhur) fil-grupp ta' BLINCYTO.

Kienet irrappurtata inċidenza numerikament ogħla ta' alloHSCT wara l-linja bażi fil-grupp ta' BLINCYTO meta mqabbel mal-grupp ta' HC3; 82.5% tal-individwi (47 minn 57) fil-grupp ta' HC3 u 94.4% tal-individwi (51 minn 54) fil-grupp ta' BLINCYTO. Fil-grupp ta' HC3, 39 minn 57 individwu (68.4%) irċewew trapjant waqt li kienu f'remissjoni sħiħa, filwaqt li, 51 minn 54 individwu (94.4%) fil-grupp ta' BLINCYTO rċewew trapjant waqt li kienu f'remissjoni sħiħa.

Fiz-żmien ta' 100 jum wara t-trapjant, ir-rati ta' mortalità laħqu 3.9% (CI ta' 95%: 1.0 għal 14.8) fil-grupp ta' BLINCYTO u 5.1% (CI ta' 95%: 1.3 għal 19.0) fil-grupp tal-kimoterapija (HC3). Iż-żmien medjan għall-mewt skont il-Kaplan-Meier kien ta' 1 558.0 jum fil-grupp ta' HC3 (CI ta' 95%: 431.0 jum għal NE) u ma ntlahaqx fil-grupp ta' blinatumomab (CI ta' 95%: NE, NE).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BLINCYTO kienu evalwati wkoll fi studju open-label, multiċentriku u bi grupp wiehed f'93 pazjent b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti (it-tieni jew aktar rikaduta tal-mudullun, 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 jiġi determinat ir-reġim tad-dożagġ xieraq, segwita minn parti tal-effikaċja bi grupp wiehed li juża dan ir-reġim.

BLINCYTO ngħata bhala infużjoni kontinwa ġol-vini. Fil-parti tal-istudju fejn tinstab id-doża, ġew 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 possibbli 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 rċewew 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 xhur sa 17-il sena), 40 minn 70 (57.1%) kienu għaddew minn HSCT alloġeniku qabel ma ngħataw BLINCYTO, u 39 minn 70 (55.7%) kellhom marda refrattorja. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom piż tat-tumur għoli (≥ 50% blasts lewkemiċi fil-mudullun) fil-linja bażi b' medjan ta' 75.5% blasts fil-mudullun.

Għoxrin minn 70 (28.6%) pazjent irċewew 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-għadd tad-demem periferali għal CR jew CRh*. F'dax mill-20 pazjent (55%) li kisbu CR/CRh* irċewew 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 rezistenti għal trattament preċedenti u mingħajr alloHSCT preċedenti rċewew ċiklu wiehed 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 wiehed kellu marda progressiva (OS 2.3 xhur) u 2 ma rrispondewx għat-trattament (OS 1.1 xhur u 8.7 xhur, rispettivament). It-tip ta' reazzjonijiet avversi osservati fit-tfal kien simili għal dawk osservati fil-popolazzjoni pedjatrika iġenerali. Ara tabella 12 għar-riżultati tal-effikaċja.

Tabella 12 Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'età ta' < 18-il sena b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġghet feġġet jew rezistenti (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 xhur [2.2 sa 12.0-il xahar]
Sopravivenza globali medjana [CI ta' 95%]	7.5 xhur [4.0 sa 11.8 xhur]
Mortalità 100 jum wara alloHSCT ^f	
n/N (%), [CI ta' 95%]	1/6 (16.7%) [2.5% – 72.7%]

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

^b CRh^{*} kienet definita bħala mudullun M1 ($\leq 5\%$ ta' blasts fil-mudullun), l-ebda evidenza ta' blasts jiċċirkolaw jew mard ekstramedullari, u rkupru parzjali tal-għadd taċ-ċelluli tad-demmm 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 ċitometrija tal-fluss.

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

^e Rikaduta kienet definita bħala irkadur ematologiku (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 inkluzi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' blinatumomab tidher lineari 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 maż-żmien. Iż-żieda fil-valuri medji tas-C_{ss} kienet kważi proporzjonali mad-doża fil-medda ttestjata. Fid-dożi kliniċi ta' 9 mcg/jum u ta' 28 mcg/jum għat-trattament ta' ALL li reġghet feġġet jew rezistenti, 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 prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD kienet simili għal pazjenti b'ALL li reġghet feġġet jew rezistenti.

Distribuzzjoni

Il-volum medju (SD) smat tad-distribuzzjoni bbażat fuq il-fażi terminali (V_z) 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 aċidi amminiċi permezz ta' rotot kataboliċi.

Eliminazzjoni

It-tneħħija sistemika medja (SD) stmata b'infużjoni kontinwa ġol-vini f'pazjenti li qed jirċievu blinatumomab fi studji kliniċi kienet ta' 3.11 (2.98) L/siegħa. Il-half-life medja (SD) kienet ta' 2.10 (1.41) siegħa. Ammonti negligibbli ta' blinatumomab tneħħew fl-awrina fid-dożi kliniċi ttestjati.

Erja tas-superfiċje tal-ġisem, sess u età

Twettqet analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni sabiex jiġu evalwati l-effetti tal-karatteristiċi demografiċi 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 negligibbli u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ibbażata fuq id-dożaġġ 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-tneħħija ta' blinatumomab bejn pazjenti b'disfunzjoni 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-tneħħija 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 kliniċi 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 bażi sabiex jiġi vvalutat l-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' blinatumomab. Analizi 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 lineari fuq medda tad-doża minn 5 sa 30 mcg/m²/jum f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġet feġġet jew rezistenti. Fid-dożi rakkomandati ta' 5 u 15 mcg/m²/jum, il-valuri tal-konċentrazzjoni medja (SD) fl-istat stabbli (C_{ss}) kienu 162 (179) u 533 (392) pg/mL, rispettivament. Il-volum ta' distribuzzjoni (V_z) medju stmat (SD), it-tneħħija (CL) u l-half-life terminali (t_{1/2,z}) kienu 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 prekursor taċ-ċelluli B li reġġet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra kienet ikkaratterizzata b' medja stmata (SD) ta' C_{ss} ta' 15 mcg/m²/jum u CL kienet 921 (1 010) pg/mL u 0.988 (0.450) L/siegħa/m², rispettivament; il-valuri osservati ma kinux meqjusa bħala klinikament differenti minn dawk f'pazjenti b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġġet 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 dożi ripetuti li twettqu bi blinatumomab u s-sostitut tal-ġrieden żvelaw l-effetti farmakoloġiċi mistennija (li jinkludu r-reħa ta' ċitokini, tnaqqis fl-ghadd ta' lewkoċiti, tnaqqis taċ-ċelluli B, tnaqqis fiċ-ċelluli T, tnaqqis fiċ-ċellularità fit-tessuti limfojdi). Dawn il-bidliet treggħu 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 għadda mill-plaċenta b'mod limitat (proporzjon ta' konċentrazzjoni fis-serum tal-fetu għall-omm < 1%) u ma induċiex effett tossiku fuq l-embrijuni u l-feti jew teratoġeniċità. Kien osservat it-tnaqqis mistenni ta' ċelluli B u T fi ġrieden tqal iżda l-effetti ematoloġiċi ma ġewx ivvalutati fil-feti. Ma twettaq l-ebda studju sabiex jiġu 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. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Citric acid monohydrate (E330)
Trehalose dihydrate
Lysine hydrochloride
Polysorbate 80 (E433)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Soluzzjoni (stabilizzanti)

Citric acid monohydrate (E330)
Lysine hydrochloride
Polysorbate 80 (E433)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħin

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew għal 4 sigħat 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-ħżin waqt l-użu jkunu fir-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita (borża tal-infuzjoni 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-ħżin 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

Aħżen u ttrasporta fi frigiġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen il-kunjetti fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

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 (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (tal-lastku elastomeriku), sigill (tal-aluminju) u għatu li jinfetaħ b'daqqa ta' saba', u
- Soluzzjoni ta' 10 mL f'kunjett (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (tal-lastku elastomeriku), sigill (tal-aluminju) u għatu li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni asettika

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

- issir taht kondizzjonijiet asettiċi minn impjegati 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 bijoloġika bl-użu ta' prekawzjonijiet standard għall-immaniġġar sigur ta' sustanzi għal ġol-vini.

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

Istruzzjonijiet oħrajn

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

Il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

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

- Siringi sterili li jintremew għall-użu ta' darba biss
- Labra(ar) bi ħxuna ta' 21-23 (rakkomandat)
- Ilma għall-injezzjonijiet

- Borża tal-infużjoni b'250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride;
 - Sabiex tnaqqas in-numru ta' trasferimenti asettiċi uża borża tal-infużjoni mimlija għal-lest ta' 250 mL. **Il-kalkoli tad-dożi 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.**
 - Uża biss boroż tal-infużjoni/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 pirogeniku u li jintrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.
 - Kun ċert li l-pajp huwa kompatibbli mal-pompa tal-infużjoni.

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

Biex tikkarga l-pajp għal ġol-vini, uża biss is-soluzzjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni għall-infużjoni 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 meħtieġa għal doża u t-tul tal-infużjoni.
2. Bl-użu ta' siringa, irrikostitwixxi kull kunjett ta' BLINCYTO trab għall-konċentrat bl-użu ta' 3 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Idderriġi l-ilma tul il-ħitan tal-kunjett ta' BLINCYTO u mhux direttament fuq it-trab lijoofilizzat.
 - **Tirrikostitwixxix 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 tiffurma ħafna ragħwa.
 - **Thawwadx.**
4. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita għal frak u tibdil fil-kulur matul irrikostituzzjoni u qabel l-infużjoni. Is-soluzzjoni li tirriżulta għandha tkun trasparenti sa f'it opalexxenti, mingħajr kulur sa f'it safranija.
 - **Tużax jekk is-soluzzjoni hija mdardra jew jekk tkun ippreċipitat.**

Preparazzjoni tal-borża għall-infużjoni ta' BLINCYTO

Ivverifika d-doża preskritta u l-ħin tal-infużjoni ta' kull borża għall-infużjoni ta' BLINCYTO. Biex timminimizza l-iżbalji, **uża l-volumi speċifiċi deskritti f'tabelli 13 u 14 biex tipprepara l-borża għall-infużjoni ta' BLINCYTO.**

- Tabella 13 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar
 - Tabella 14 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg
1. Uża borża tal-infużjoni 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 tiks l-borża tal-infużjoni, bl-użu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku 5.5 mL tas-soluzzjoni (stabilizzanti) fil-borża tal-infużjoni. Ħallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Armi s-soluzzjoni (stabilizzanti) li jifdal.
 3. Bl-użu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO fil-borża tal-infużjoni li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride u s-soluzzjoni (stabilizzanti). Ħallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa.
 - Irreferi għal tabella 13 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar għall-volum speċifiku ta' BLINCYTO rikostitwit.

- Irreferi għal tabella 14 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg (doża bbażata fuq il-BSA) għall-volum speċifiku ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Armi l-kunjetti li jkun fih kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO li ma tintużax.
4. Taht kondizzjonijiet asettiċi, waħhal il-pajp għal ġol-vina mal-borża tal-infużjoni b'filtru fil-pajp sterili ta' 0.2 mikroni. Kun ċert li l-pajp għal ġol-vini huwa kompatibbli mal-pompa tal-infużjoni.
 5. Nehhi l-arja mill-borża tal-infużjoni. Dan huwa importanti b'mod partikolari għall-użu ma' pompa tal-infużjoni ambulatorja.
 6. **Ikkarga l-pajp tal-infużjoni fil-vini bis-soluzzjoni għall-infużjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni FINALI ppreparata ta' BLINCYTO biss.**
 7. Ahżen fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C jekk ma tużax minnufih.

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

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	
			BLINCYTO rikostitwit	
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	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 għall-injezzjoni, soluzzjoni (stabilizzanti), u BLINCYTO rikostitwit biex jiżdied mal-borża tal-infużjoni

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-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	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 għall-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 (m²)*	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-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-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m²)*	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
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
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			

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 (stabbilizzanti) (volum fiss għal infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)				5.5 mL	
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m²)*	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
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			
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

*Is-sigurtà tal-ġhoti ta' BLINCYTO għal BSA ta' inqas minn 0.4 m² ma ġietx determinata.

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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Novembru 2015
Data ta' l-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika 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 responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott mediċinali 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 GĦAT-TQEĠHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment 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 (farmakovigilanza 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-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

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

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

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Materjal edukattiv għall-ispizjara
- Materjal edukattiv għall-infermiera
- Materjal edukattiv għall-pazjenti/dawk li jiehdu ħsiebhom
- Kartuna għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fih:

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

Żbalji fl-għoti tal-medicina (ME - *medication errors*)

- Informazzjoni ewlenija dwar żbalji fl-għoti tal-medicina osservati bi BLINCYTO

Avvenimenti newroloġiċi

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

L-għoti ta' pariri lill-pazjenti

- Messaġġ ewlieni li għandu jingħata fl-għoti ta' pariri lill-pazjenti, b'mod partikolari r-rakkomandazzjoni għall-pazjenti:
 - Biex ma jsuqux waqt li jkunu qed jirċievu BLINCYTO
 - Kif inaqqsu r-riskju ta' ME waqt li jkunu qed jużaw il-pompa tal-infuzjoni
 - Biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jitrattahom/l-infermier jekk jesperjenzaw sintomi newroloġiċi jew problemi bil-pompa tal-infuzjoni

Il-materjal edukattiv għall-ispizjara għandu jinkludi:

1. Link għas-**Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott** (SmPC - *Summary of Product Characteristics*)
2. **Il-gwida għall-ispizjara**, li għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Informazzjoni ewlenija dwar żbalji fl-għoti tal-medicina osservati bi BLINCYTO u l-pożologija ta' BLINCYTO
 - Informazzjoni ewlenija dwar il-proċeduri ta' rikostituzzjoni u preparazzjoni ta' BLINCYTO soluzzjoni għall-infuzjoni għall-għoti fil-vini taht kondizzjonijiet aseptiċi, bl-użu ta' tekniki aseptiċi

Il-materjal edukattiv għall-infermiera għandu jkun fih:

1. Link għas-**Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott** (SmPC - *Summary of Product Characteristics*)
2. **Il-gwida edukattiva għall-infermiera**, li għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Deskrizzjoni tal-proċeduri tal-għoti speċifiċi għal BLINCYTO
 - Informazzjoni ewlenija dwar avvenimenti newroloġiċi, il-monitoraġġ tal-pazjent u l-immaniġġjar ta' sinjali u sintomi bikrin ta' avvenimenti newroloġiċi
 - Informazzjoni ewlenija dwar żbalji fl-għoti tal-medicina osservati bi BLINCYTO
 - Messaġġ ewlieni li għandu jingħata fl-għoti ta' pariri lill-pazjenti, b'mod partikolari r-rakkomandazzjoni 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 jitrattahom/l-infermier jekk jesperjenzaw sintomi newroloġiċi jew problemi bil-pompa tal-infuzjoni

Il-materjal edukattiv għall-pazjenti (inklużi dawk li jieħdu hsiebhom) għandu jkun fih:

1. **Il-gwida ta' tagħrif għall-pazjent**, li għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:
 - Kummenti dwar l-importanza tar-rappurtar tal-ADRs
 - Deskrizzjoni tal-proċeduri tal-għoti 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 newroloġiċi u l-importanza li jinnotifikaw immedjatament lit-tabib li qed jitrattahom jew lill-infermier jekk isefħu sintomi
 - Rakkomandazzjoni għall-pazjenti biex ma jsuqux waqt li qed jirċievu BLINCYTO
2. Link għall-**fuljett ta' tagħrif**

Il-kartuna għall-pazjent għandu jkun fiha:

- Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jitrattaw il-pazjent fi kwalunkwe hin, li jinkludi l-kondizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juża BLINCYTO
- Dettalji ta' kuntatt tat-tabib li hareġ ir-ricetta 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-effikaċja, l-użu u l-prattiki ta' trattament ta' blinatumomab*.	Q12025

* Il-protokoll tal-istudju jeħtieġ li jiġi żviluppat u pprezentat għall-analiżi tal-PRAC fi żmien xahrejn wara d-Deċiżjoni 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 jikkarakterizza s-sigurtà fit-tul ta' BLINCYTO inklużi l-aspetti ta' żvilupp, HSCT u malinn sekondarju f'pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li ġew ittrattati jew bi blinatumomab jew b'kimoterapija segwiti bi trapjant*.	Q42038

* Il-protokoll tal-istudju jeħtieġ li jiġi żviluppat u pprezentat għall-analiżi tal-PRAC fi żmien 3 xhur wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Kunnett wiehed ta' trab fih 38.5 mikrogrammi ta' blinatumomab.
Wara r-rikostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet, kull kunnett ikun fih 12.5 mikrogrammi/mL ta' blinatumomab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab: citric acid monohydrate (E330), trehalose dihydrate, lysine hydrochloride, polysorbate 80 (E433) u sodium hydroxide.
Soluzzjoni (stabilizzanti): citric acid monohydrate (E330), lysine hydrochloride, polysorbate 80 (E433), sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett wiehed ta' trab.
Kunnett wiehed 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.
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI 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 MEHTIEĠA

Thawwadx is-soluzzjoni rikostitwita.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen u ttrasporta fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/15/1047/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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 MEDIĊINALI 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 MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Soluzzjoni (stabbilizzanti).
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

Żid mal-borża ta' sodium chloride biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida 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 Jiehdu 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-hin kollu.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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'inhum BLINCYTO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BLINCYTO
3. Kif għandek tuża BLINCYTO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen BLINCYTO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum BLINCYTO u għalxiex jintuża

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BLINCYTO

Tużax BLINCYTO

- jekk inti allerġiku għal blinatumomab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk qatt kellek problemi newroloġiċi, pereżempju, roġħda, sensazzjonijiet mhux normali, aċċessjonijiet, telf ta' memorja, konfużjoni, diżorjentazzjoni, telf ta' bilanċ, jew diffikultà fit-taħdit. Jekk għadek issofri minn problemi jew kondizzjonijiet newroloġiċi attivi, għid lit-tabib tiegħek. Jekk il-lewkimja tiegħek infirxet għal mohħok 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-infużjoni wara użu preċedenti ta' BLINCYTO. Is-sintomi jistgħu jinkludu tharhir, fwawar, nefha fil-wieċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, pressjoni baxxa jew għolja.
- jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi vaċċinazzjonijiet fil-futur qrib, inklużi dawk meħtieġa biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħrajn. Ċerti vaċċini ma għandhomx jingħataw fil-ġimagħtejn 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-vaċċinazzjoni.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe mir-reazzjonijiet li ġejjin waqt li tkun qed tirċievi BLINCYTO għaliex dawn jistgħu jeħtieġu li jiġu ttrattati u d-doża tiegħek aġġustata:

- jekk ikollok aċċessjonijiet, diffikultà fit-taħdit jew taħdit mhux ċar, konfużjoni u diżorjentazzjoni, jew telf ta' bilanċ.
- jekk tiżviluppa sirdat jew tertir, jew thossok sħun; għandek tieħu t-temperatura għaliex jista' jkollok id-deni – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni.
- jekk tiżviluppa reazzjoni fi kwalunkwe hin matul l-infużjoni tiegħek, li tista' tinkludi sturdament, iħhossok ħazin, nawsjja, nefha fil-wieċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharhir, jew raxx.
- jekk ikollok uġiġħ sever u persistenti fl-istonku, flimkien ma' dardir u rimettar jew mingħajrhom, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni serja u potenzjalment fatali magħrufa bħala pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi BLINCYTO. It-tabib tiegħek se jittellem miegħek dwar prekawzjonijiet fl-użu ta' tilqim għat-tarbija tiegħek.

Qabel kull ċiklu ta' infużjoni ta' BLINCYTO, se tingħata mediċini li jgħinu biex inaqqsu komplikazzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja magħrufa bħala sindrome ta' lisi ta' tumur, li hija kkawżata minn disturbji kimiċi fid-demmi minħabba l-metabolizzazzjoni ta' ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu. Tista' tingħata wkoll mediċini 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-demmi bojod baxx ħafna (newtropsenja), għadd ta' ċelluli tad-demmi bojod baxxi ħafna bid-deni (newtropsenja bid-deni), żieda fl-enzimi tal-fwied, jew żieda fl-aċidu uriku. It-tabib tiegħek se

jieħu testijiet tad-demmm regolari biex jimmonitorja l-ghadd ta' -celluli tad-demmm tiegħek matul it-trattament bi BLINCYTO.

Tfal u adolexxenti

BLINCYTO m'ghandux jintuza fi tfal li għandhom inqas minn sena.

Mediċini oħra u BLINCYTO

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddiġħ

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.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni 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' kontraċezzjoni.

Tqala

L-effetti ta' BLINCYTO f'nisa tqal mhux magħrufa iżda abbaži l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, BLINCYTO jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiolda tiegħek. M'għandekx tuza 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 jogħġbok informa lit-tabib jew l-infermier tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkellem miegħek dwar prekawzjonijiet fl-użu ta' tilqim għat-tarbija tiegħek.

Treddiġħ

M'għandekx tredda' waqt it-trattament u għal mill-inqas 48 siegħa wara l-aħħar trattament tiegħek. Mhux magħruf 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 newroloġiċi bħal sturdament, aċċessjonijiet, konfużjoni, disturbi fil-koordinazzjoni u l-bilanċ.

BLINCYTO fih is-sodium

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

3. Kif għandek tuza BLINCYTO

Dejjem għandek tuza din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kif jinghata BLINCYTO

BLINCYTO jinghatalek fil-vina b' mod kontinwu għal 4 ġimgħat bl-użu ta' pompa tal-infużjoni (dan huwa ċiklu wiehed ta' trattament). Imbagħad ikollok pawża ta' ġimagħtejn fejn mhux se tinghata infużjoni. Il-kateter tal-infużjoni tiegħek ikun imwaħħal miegħek il-ħin kollu matul kull ċiklu tat-trattament tiegħek.

BLINCYTO normalment jinghata għal 2 ċikli ta' trattament jekk għandek lewkimja limfoblastika akuta li reġgħet feġġet jew rezistenti, jew għal ċiklu tat-trattament wiehed jekk għandek lewkimja limfoblastika akuta residwa minima. Jekk ikollok rispons għal dan it-trattament, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jaġhtik sa 3 ċikli ta' trattament addizzjonali. In-numru ta' ċikli ta' trattament u d-doża li tinghata 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 jinghata għal ċiklu tat-trattament wiehed. 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 ċiklu jinghatawlek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini kontra l-kanċer.

Jekk għandek *lewkimja limfoblastika akuta* residwa minima, huwa rakkomandat li l-ewwel 3 ijiem tat-trattament u l-ewwel jumejn ta' ċikli sussegwenti jinghatawlek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini 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 ta' ċiklu tat-trattament bi BLINCYTO jinghatawlek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' mediċini kontra l-kanċer.

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

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

L-ewwel ċiklu tiegħek

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

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

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

Jekk inti pazjent 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-doża rakkomandata għal ċiklu tat-trattament wiehed se tkun ibbażata fuq il-piż u t-tul tiegħek. Jekk il-piż tal-ġisem tiegħek huwa ta' 45 kilogramma jew aktar, id-doża tiegħek ta' BLINCYTO se tkun 28 mikrogramma kuljum matul ċiklu tat-trattament wiehed.

Iċ-ċikli li jmiss tiegħek

Jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li għandek tingħata iżjed 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 iżjed 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 oħrajn (medikazzjoni minn qabel) li jgħinu jnaqqsu r-reazzjonijiet għall-infużjoni u effetti sekondarji possibbli oħrajn. Dawn jistgħu jinkludu kortikosteroidi (eż. dexamethasone).

Il-kateter tal-infużjoni

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

Il-pompa tal-infużjoni 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-infużjoni titbattal qabel il-bdil skedat tal-borża
- jekk il-pompa tal-infużjoni tieqaf meta mhux mistenni. Tippruvax terġa' tħaddem il-pompa tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew kombinazzjoni ta' għajhom:

- sirdat, tertir, deni, rata tal-qalb mgħaġġla, pressjoni baxxa, uġiġħ fil-muskoli, thossok għajjen, sogħla, diffikultà biex tiegħu n-nifs, konfużjoni, hmura, nefha jew tnixxija fis-sit affettwat jew fis-sit tal-pajp tal-infużjoni – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.
- każijiet newroloġiċi: roġħda, konfużjoni, disturbji tal-funzjoni tal-moħħ (encefalopatija), diffikultà biex tikkomunika (afasja), aċċessjoni (konvulzjoni).
- deni, nefha, sirdat, pressjoni baxxa jew għolja u ilma fil-pulmun li jistgħu jsiru severi – dawn jistgħu jkunu sinjali tal-hekk imsejha sindrome ta' reha ta' ċitokini.
- jekk ikollok uġiġħ sever u persistenti fl-istonku, flimkien ma' dardir u rimettar jew mingħajrom, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni serja u potenzjalment fatali magħrufa bħala pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).

It-trattament bi BLINCYTO jista' jikkawza tnaqqis fil-livelli ta' ċerti ċelluli tad-demmm bojod bid-deni jew mingħajru (newtopenija bid-deni jew newtopenija) jew jista' jwassal għal żieda fil-livelli fid-demmm tal-potassju, l-aċidu uriku, u l-fosfat u tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fid-demmm (sindrome ta' lisi ta' tumur). It-tabib tiegħek se jieħu testijiet tad-demmm 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-demmm inkluż batterji, viri, jew tipi oħrajn ta' infezzjoni
- tnaqqis fil-livelli ta' ċerti ċelluli tad-demmm bojod bid-deni jew mingħajru (newtopenija (bid-deni), lewkopenija), tnaqqis fil-livelli taċ-ċelluli tad-demmm ħomor, tnaqqis fil-livelli tal-plejtlits
- deni, nefha, sirdat, pressjoni baxxa jew għolja u ilma fil-pulmun, li jistgħu jsiru severi (sindrome ta' reħa ta' ċitokini)
- ma tkunx tista' torqod
- uġiġħ ta' ras, roġħda
- rata tal-qalb mgħaġġla (takikardija)
- pressjoni baxxa
- pressjoni għolja
- sogħla
- nawsjia, dijarea, rimettar, stitikezza, uġiġħ addominali
- raxx
- uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet
- deni, nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma li tista' tikkawza diffikultà biex tibra' jew biex tieħu n-nifs (edima), sirdat
- livelli baxxi ta' antikorpi msejħa "immunoglobulini" li jgħinu s-sistema immuni tiġġieled l-infezzjonijiet (tnaqqis fl-immunoglobulini)
- żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied (ALT, AST, GGT)
- ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jinkludu tħarħir, 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
- żieda fil-livelli tal-ġħadd ta' ċelluli tad-demmm bojod (lewkocitosi), tnaqqis fil-livelli ta' ċerti ċelluli tad-demmm bojod (limfopenija)
- reazzjoni allergika
- kumplikazzjonijiet li jseħħu wara t-trattament għall-kanċer li jwassal għal żieda fil-livelli ta' potassju fid-demmm, aċidu uriku u fosfat u tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fid-demmm (sindrome ta' lisi ta' tumur)
- konfużjoni, diżorjentazzjoni
- disturbi fil-funzjoni tal-moħħ (enċefalopatija) bħal diffikultà biex tikkomunika (afasja), tneħħim tal-ġilda (paraesteżija), aċċessjoni, diffikultà biex taħseb jew tipproċessa l-ħsibijiet, diffikultà biex tiftakar, diffikultà biex tikkontrolla l-moviment (atassja)
- tħossok bi ngħas (ngħas), tneħħim, sturdament
- problemi tan-nervituri li jaffettwaw ir-ras u l-għonq bħal disturbi fil-vista, tbaxxija tal-kappell tal-għajn u/jew muskoli merħija fuq naħa waħda tal-wiċċ, diffikultà fis-smiġħ jew problemi biex tibra' (disturbi fin-nervituri kranjali)
- tħarħir jew diffikultà biex tieħu n-nifs (qtuġħ ta' nifs), tħossok bla nifs (insuffiċjenza respiratorja)
- fwawar
- sogħla bil-bili
- żieda ta' bilirubina fid-demmm
- uġiġħ fl-għadam
- uġiġħ fis-sider jew uġiġħ ieħor

- livelli għoljin ta' xi enzimi inklużi enzimi tad-demmm
- zieda fil-piż tiegħek

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

- attivazzjoni eċċessiva ta' ċelluli bojod tad-demmm assoċjata ma' infjammazzjoni (istocitozi ematofagoċitika)
- glandoli limfatiċi minfuħin (limfadenopatija)
- deni, nefha, sirdat, tnaqqis jew zieda fil-pressjoni tad-demmm u fluwidu fil-pulmun, li jistgħu jkunu severi u jistgħu jkunu fatali (iperċitokinemija)
- kondizzjoni li tikkawża tnixxija ta' fluwidi mill-kanali ż-żgħar tad-demmm f' gismek (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 ħomor tad-demmm (anemija), tnaqqis fil-livelli ta' plejtlits (tromboċitopenija), tnaqqis fil-livelli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenija)
- deni (pyrexia)
- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jinkludu nefha fil-wiċċ, pressjoni baxxa, pressjoni għolja (reazzjoni relatata mal-infużjoni)
- zieda fil-piż tiegħek
- pressjoni għolja (ipertensjoni)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen BLINCYTO

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx 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 miftuħin:

- Aħžen u ttrasporta fi frigġ (2°C – 8°C).
- Tagħmlux fil-friza.
- Aħžen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni rikostitwita (soluzzjoni BLINCYTO):

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

Soluzzjoni dilwita (borża tal-infużjoni ppreparata):

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

- Il-boroż tal-infużjoni li fihom BLINCYTO soluzzjoni għall-infużjoni jaslu f'pakkett speċjali li fih pakketti għat-tkessih.
 - Tiftaħx il-pakkett.
 - Aħžen il-pakkett f'temperatura ambjentali (sa 27°C).
 - Tagħmilx il-pakkett fil-frigġ jew fil-friza.

- Il-pakkett jinfetaħ mill-infermier tiegħek u l-boroż tal-infużjoni jinħażnu fi friġg saż-żmien tal-infużjoni.
- Meta jkunu fil-friġg, il-boroż tal-infużjoni għandhom jintużaw fi żmien 10 ijiem mill-preparazzjoni.
- Meta tilhaq it-temperatura ambjentali (sa 27°C) is-soluzzjoni tiġi infuża fi żmien 96 siegħa.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih BLINCYTO

- Is-sustanza attiva hi blinatumomab. Kull kunjett ta' trab fih 38.5 mikrogrammi ta' blinatumomab. Ir-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet tirriżulta f'koncentrazzjoni 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 (E433), u sodium hydroxide.
- Is-soluzzjoni (stabilizzanti) fiha citric acid monohydrate (E330), lysine hydrochloride, polysorbate 80 (E433), sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher BLINCYTO u l-kontenut tal-pakkett

BLINCYTO hu trab għall-koncentrat u soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull pakkett ta' BLINCYTO fih:

- Kunjett tal-ħġieġ wieħed li fih trab abjad sa abjad fil-griż.
- Kunjett tal-ħġieġ wieħed li fih soluzzjoni trasparenti mingħajr kulur sa ftit safranija.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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 jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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

Polska

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-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti

Doża rakkomandata skont il-piż tal-ġisem. 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-superfiċje tal-ġisem (BSA) tal-pazjent. Ara t-tabella hawn taħt għad-doża rakkomandata ta' kuljum għal ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet jew rezistenti.

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

Pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra jistgħu jirċievu ċiklu wiehed ta' trattament b'BLINCYTO wara l-induzzjoni u 2 blokko ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni. Ara t-tabella hawn taħt għad-doża rakkomandata ta' kuljum skont il-piż tal-ġisem għal pazjenti pedjatriċi b'ALL bi prekursor taċ-ċelluli B li reġgħet feġġet għall-ewwel darba b'riskju għoli ta' rikaduta oħra wara l-kimoterapija ta' induzzjoni.

Ċiklu wiehed ta' konsolidazzjoni	Piż tal-ġisem ta' 45 kg jew aktar (doża fissa)	Piż tal-ġisem ta' anqas minn 45 kg (doża bbażata fuq il-BSA)
Jiem 1-28	28 mcg/jum	15 mcg/m ² /jum (li m'għandhiex taqbeż 28 mcg/jum)

ALL bi prekursor taċ-ċelluli B pożittiva għal MRD

Id-doża rakkomandata ta' BLINCYTO matul kull ċiklu tat-trattament ta' 4 ġimghat 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 titneħħa l-arja (priming) tal-pajp għal ġol-vina u biex jiġi żgurat li l-pazjent jirċievi d-doża sħiħa ta' BLINCYTO.

Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni finali ppreparata ta' BLINCYTO skont l-istruzzjonijiet fuq it-tikketta tal-ispizerija fuq il-borża mħejjija b'wahda 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

L-għażla 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.

Preparazzjoni asettika

Għandu jiġi żgurat immaniġġjar asettiku meta tiġi ppreparata l-infużjoni. 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 bijoloġika bl-użu ta' prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sigur ta' sustanzi għal ġol-vini.

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

Istruzzjonijiet oħrajn

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

Il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

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

- Siringi sterili li jintremew għall-użu ta' darba biss
- Labra(ar) bi ħxuna ta' 21-23 (rakkomandat)
- Ilma għall-injezzjonijiet
- Borża tal-infużjoni b'250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride;
 - Sabiex tnaqqas in-numru ta' trasferimenti asettici uża borża tal-infużjoni mimlija għal-lest ta' 250 mL. **Il-kalkoli tad-doži 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.**
 - Uża biss boroż tal-infużjoni/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 jintrabat b'mod baxx mal-proteini ta' 0.2 mikrometri.
 - Kun ċert li l-pajp huwa kompatibbli mal-pompa tal-infużjoni.

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

Biex tikkarga l-pajp għal ġol-vini, uża biss is-soluzzjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni għall-infużjoni 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 mehtieġa għal doża u t-tul tal-infużjoni.
2. Bl-użu ta' siringa, irrikostitwixxi kull kunjett ta' BLINCYTO trab għall-konċentrat bl-użu ta' 3 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Idderieġi l-ilma tul il-ħitan tal-kunjett ta' BLINCYTO u mhux direttament fuq it-trab lijoformazzat.
 - **Tirrikostitwixxix 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 tiffurma ħafna ragħwa.
 - **Thawwadx.**
4. Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni rikostitwita għal fraq u tibdil fil-kulur matul irrikostituzzjoni u qabel l-infużjoni. Is-soluzzjoni li tirriżulta għandha tkun trasparenti sa f'it opalexenti, mingħajr kulur sa f'it safranija.
 - **Tużax jekk is-soluzzjoni hija mdardra jew jekk tkun ippreċipitat.**

Preparazzjoni tal-borża għall-infużjoni ta' BLINCYTO

Ivverifika d-doża preskritta u l-ħin tal-infużjoni ta' kull borża għall-infużjoni ta' BLINCYTO. Biex timminimizza l-iżbalji, **uża l-volumi speċifiċi deskritti f'tabelli 1 u 2 biex tipprepara l-borża għall-infużjoni ta' BLINCYTO.**

- Tabella 1 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar
 - Tabella 2 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg
1. Uża borża tal-infużjoni 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 tiks l-borża tal-infużjoni, bl-użu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku 5.5 mL tas-soluzzjoni (stabilizzanti) fil-borża tal-infużjoni. Ħallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Armi s-soluzzjoni (stabilizzanti) li jifdal.
 3. Bl-użu ta' siringa, ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum mehtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO fil-borża tal-infużjoni li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride u s-soluzzjoni (stabilizzanti). Ħallat bil-mod il-kontenut tal-borża sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa.
 - Irreferi għal tabella 1 għal pazjenti li jiżnu 45 kg jew aktar għall-volum speċifiku ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Irreferi għal tabella 2 għal pazjenti li jiżnu anqas minn 45 kg (doża bbażata fuq il-BSA) għall-volum speċifiku ta' BLINCYTO rikostitwit.
 - Armi l-kunjett li jkun fih kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita ta' BLINCYTO li ma tintużax.
 4. Taht kondizzjonijiet asettivi, waħhal il-pajp għal ġol-vina mal-borża tal-infużjoni b'filtru fil-pajp sterili ta' 0.2 mikroni. Kun ċert li l-pajp għal ġol-vini huwa kompatibbli mal-pompa tal-infużjoni.
 5. Nehhi l-arja mill-borża tal-infużjoni. Dan huwa importanti b'mod partikolari għall-użu ma' pompa tal-infużjoni ambulatorja.
 6. **Ikkarga l-pajp tal-infużjoni fil-vini bis-soluzzjoni għall-infużjoni fil-borża li fiha s-soluzzjoni FINALI ppreparata ta' BLINCYTO biss.**
 7. Aħżen fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C jekk ma tużax minnufih.

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

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 (stabbilizzanti) (volum fiss għal infużjonijiet ta' 24, 48, 72, u 96 siegħa)			5.5 mL	
Tul tal-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	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 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-infużjoni

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-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m²)*	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 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-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m²)*	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-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-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m²)*	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
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
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

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-infużjoni	Doża	Rata tal-infużjoni	BSA (m²)*	BLINCYTO rikostitwit	
				Volum	Kunjetti
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
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

*Is-sigurtà tal-ġhoti ta' BLINCYTO għal BSA ta' inqas minn 0.4 m² ma ġietx determinata.

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nota Importanti: Tlahlahx il-pajp tal-infużjoni BLINCYTO, b'mod speċjali meta tkun qed tibdel il-boroż tal-infużjoni. It-tlahliħ meta tkun qed tibdel il-borża jew meta tispicċa 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 go lumen dedikat.

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

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

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

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

Kunjetti mhux miftuħin:

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 sigħat 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-ħżin 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-ħżin 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.