

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

BLINCYTO 38,5 microgramas, pó para concentrado e solução para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis com pó contém 38,5 microgramas de blinatumomab.

A reconstituição com água para preparações injetáveis resulta numa concentração final de blinatumomab de 12,5 microgramas/ml.

Blinatumomab é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão.

BLINCYTO pó (pó para concentrado): Pó branco a esbranquiçado.

Solução (estabilizadora): Solução límpida, incolor a ligeiramente amarela, com um pH de 7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, CD19 positivo, em recaída ou refratária.

BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo, refratária ou em recaída após receberem, no mínimo, duas terapêuticas anteriores, ou em recaída após receberem um transplante anterior alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob indicação e supervisão de médicos experientes no tratamento de doenças hematológicas malignas.

É recomendada a hospitalização do doente para o início do tratamento, pelo menos nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo.

É recomendada a hospitalização dos doentes com história ou presença de patologia clinicamente relevante do sistema nervoso central (SNC), pelo menos, nos primeiros 14 dias do primeiro ciclo (ver secção 4.4). No segundo ciclo, é recomendada a hospitalização por um mínimo de 2 dias, e a avaliação clínica deve ser baseada na tolerância a BLINCYTO durante o primeiro ciclo. Devem ser

tomadas precauções dado terem sido observados casos de surgimento tardio dos primeiros eventos neurológicos no segundo ciclo.

Recomenda-se a supervisão por um profissional de saúde ou a hospitalização no início ou reinício (p. ex., se o tratamento tiver sido interrompido por 4 horas ou mais) de todos os ciclos seguintes.

As bolsas de perfusão de BLINCYTO devem ser preparadas para perfusão ao longo de 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas. Ver modo de administração.

Posologia

Os doentes podem receber 2 ciclos de tratamento. Um único ciclo de tratamento corresponde a 28 dias (4 semanas) de perfusão contínua. Cada ciclo de tratamento está separado por um intervalo de 14 dias (2 semanas) sem tratamento.

Os doentes que conseguiram atingir remissão completa (RC/RP*) após 2 ciclos de tratamento podem receber até 3 ciclos adicionais de BLINCYTO para consolidação do tratamento, com base na avaliação individual do benefício-risco do doente.

A dose diária recomendada depende do peso do doente. Doentes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para os doentes com peso inferior a 45 kg, a dose é calculada com base na área de superfície corporal (ASC).

Peso do doente	Ciclo 1			Ciclos seguintes	
	Dias 1-7	Dias 8-28	Dias 29-42	Dias 1-28	Dias 29-42
Igual ou superior a 45 kg (dose fixa)	9 mcg/dia por perfusão contínua	28 mcg/dia por perfusão contínua	Intervalo de 14 dias sem tratamento	28 mcg/dia por perfusão contínua	Intervalo de 14 dias sem tratamento
Inferior a 45 kg (Dose baseada na ASC)	5 mcg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 9 mcg/dia)	15 mcg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 28 mcg/dia)		15 mcg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 28 mcg/dia)	

Pré-medicação e recomendações adicionais relacionadas com a medicação

Em doentes adultos, devem ser administrados 20 mg de dexametasona por via intravenosa 1 hora antes do início de cada ciclo de tratamento com BLINCYTO.

Em doentes pediátricos, devem ser administrados 10 mg/m² (não exceder 20 mg) de dexametasona por via oral ou intravenosa 6 a 12 horas antes do início do tratamento com BLINCYTO (ciclo 1, dia 1). Seguidos de 5 mg/m² de dexametasona administrados por via oral ou intravenosa nos primeiros 30 minutos do tratamento com BLINCYTO (ciclo 1, dia 1).

Recomenda-se a utilização de antipiréticos (p. ex., paracetamol) para diminuir a pirexia durante as primeiras 48 horas de cada ciclo de tratamento.

Recomenda-se quimioterapia profilática por via intratecal, antes e durante o tratamento com BLINCYTO, para prevenir a recorrência de LLA no sistema nervoso central.

Pré-tratamento para doentes com carga tumoral elevada

Para doentes com $\geq 50\%$ de blastos leucémicos na medula óssea ou contagens de blastos leucémicos $> 15.000/\text{microlitro}$ de sangue periférico, tratar com dexametasona (não ultrapassar 24 mg/dia).

Ajustes de dose

Deve considerar-se a descontinuação de BLINCYTO de forma temporária ou permanente, conforme adequado, no caso das seguintes reações de toxicidade grave (grau 3) ou potencialmente fatais (grau 4) (ver secção 4.4): síndrome de libertação de citocinas, síndrome de lise tumoral, toxicidade neurológica, aumento das enzimas hepáticas e quaisquer outras reações de toxicidade clinicamente relevantes.

Se a interrupção do tratamento devida a um acontecimento adverso não for superior a 7 dias, continuar o mesmo ciclo até aos 28 dias de perfusão, incluindo os dias antes e depois da interrupção nesse ciclo. Se a interrupção do tratamento devida a um acontecimento adverso for superior a 7 dias, iniciar um novo ciclo. Se a toxicidade demorar mais de 14 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO, salvo indicação em contrário na tabela abaixo.

Toxicidade	Grau*	Ação para doentes com peso igual ou superior a 45 kg	Ação para doentes com peso inferior a 45 kg
Síndrome de libertação de citocinas, síndrome de lise tumoral	Grau 3	Interromper BLINCYTO até resolução; em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.	Interromper BLINCYTO até resolução da toxicidade; em seguida, reiniciar o tratamento com 5 mcg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 mcg/m ² /dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.	Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
Toxicidade neurológica	Convulsões	Descontinuar o tratamento com BLINCYTO permanentemente se ocorrer mais do que uma convulsão.	Descontinuar o tratamento com BLINCYTO permanentemente se ocorrer mais do que uma convulsão.
	Grau 3	Interromper BLINCYTO até que a toxicidade seja de grau inferior ou igual a 1 (ligeiro) e durante, pelo menos, 3 dias; em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente uma dose de 24 mg de dexametasona. Em seguida, reduzir a dexametasona gradualmente ao longo de 4 dias. Se a toxicidade tiver ocorrido com uma dose de 9 mcg/dia ou se demorar mais de 7 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.	Interromper BLINCYTO até que seja de grau inferior ou igual a 1 (ligeiro) e durante, pelo menos, 3 dias; em seguida, reiniciar o tratamento com 5 mcg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 mcg/m ² /dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Se a toxicidade tiver ocorrido com uma dose de 5 mcg/m ² /dia ou se demorar mais de 7 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.

Toxicidade	Grau*	Ação para doentes com peso igual ou superior a 45 kg	Ação para doentes com peso inferior a 45 kg
	Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.	Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
Aumento das enzimas hepáticas	Grau 3	Se clinicamente relevante, interromper BLINCYTO até que seja de grau inferior ou igual a 1 (ligeiro); em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.	Se for clinicamente relevante, interromper BLINCYTO até que seja de grau inferior ou igual a 1 (ligeiro); em seguida, reiniciar o tratamento com 5 mcg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 mcg/m ² /dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.
	Grau 4	Considere descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.	Considere descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
Outras reações adversas clinicamente relevantes (segundo o critério do médico)	Grau 3	Interromper BLINCYTO até que seja de grau inferior ou igual a 1 (ligeiro); em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.	Interromper BLINCYTO até que seja de grau inferior ou igual a 1 (ligeiro); em seguida, reiniciar o tratamento com 5 mcg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 mcg/m ² /dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.
	Grau 4	Considere descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.	Considere descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.

* Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (NCI CTCAE) versão 4.0. Grau 3 é grave e grau 4 é potencialmente fatal.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (idade \geq 65 anos), ver secção 5.1. A experiência de utilização de BLINCYTO em doentes com idade \geq 75 anos é limitada.

Compromisso renal

Com base em análises farmacocinéticas, não são necessários ajustes da dose em doentes com disfunção renal ligeira a moderada (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de BLINCYTO não foram estudadas em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Com base em análises farmacocinéticas, não se espera qualquer efeito de blinatumomab na função hepática de base e não é necessário ajuste da dose inicial (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de BLINCYTO não foram estudadas em doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia de BLINCYTO em crianças com $<$ 1 ano de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis para crianças com $<$ 7 meses de idade. Os dados atualmente disponíveis sobre crianças encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

Nota importante: Não irrigue a linha de perfusão ou o cateter intravenoso de BLINCYTO, especialmente durante a substituição de bolsas de perfusão. A irrigação durante a substituição de bolsas ou aquando da conclusão da perfusão pode resultar em dosagem excessiva e complicações daí decorrentes. Ao fazer a administração através de um cateter venoso multilúmen, a perfusão de BLINCYTO deve ser administrada através de um lúmen exclusivo.

Para instruções acerca do manuseamento e preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A solução para perfusão de BLINCYTO é administrada sob a forma de perfusão intravenosa contínua, com uma taxa de perfusão constante através de uma bomba de perfusão, ao longo de um período de até 96 horas.

A solução para perfusão BLINCYTO tem de ser administrada através de um tubo de administração intravenoso contendo um filtro integrado de 0,2 micrómetros, estéril, não pirogénico e com baixa capacidade de ligação às proteínas.

O volume inicial (270 ml) é superior ao volume administrado ao doente (240 ml) para ter em consideração a lavagem do tubo de administração intravenosa e para assegurar que o doente recebe a dose completa de BLINCYTO.

Administre a solução de BLINCYTO de acordo com as instruções do rótulo farmacêutico constante na bolsa preparada, com uma das seguintes taxas de perfusão constantes:

- Taxa de perfusão de 10 ml/h ao longo de 24 horas
- Taxa de perfusão de 5 ml/h ao longo de 48 horas
- Taxa de perfusão de 3,3 ml/h ao longo de 72 horas
- Taxa de perfusão de 2,5 ml/h ao longo de 96 horas

A escolha do tempo de duração da perfusão deve ser feita pelo médico tendo em conta a frequência de substituição da bolsa de perfusão. A dose terapêutica alvo administrada de BLINCYTO não sofre alterações.

Substituição da bolsa de perfusão

A bolsa de perfusão deve ser substituída, pelo menos, a cada 96 horas por um profissional de saúde, por motivos de esterilidade.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eventos neurológicos

Foram observados eventos neurológicos, incluindo eventos com um desfecho fatal. Os eventos neurológicos de grau 3 (CTCAE versão 4.0) ou superiores (graves ou potencialmente fatais) observados após o início da administração de blinatumomab incluíram encefalopatia, convulsões, alterações do discurso, perturbações da consciência, confusão e desorientação, e perturbações da coordenação e do equilíbrio. Nos doentes que tiveram um evento neurológico, o tempo mediano para o primeiro evento ocorreu nas primeiras duas semanas de tratamento e a maioria dos eventos foi

resolvida após interrupção do tratamento, e infreqüentemente levaram à descontinuação do tratamento com BLINCYTO.

Os doentes idosos podem ser mais suscetíveis a eventos neurológicos graves tais como perturbações cognitivas, encefalopatia e confusão.

Os doentes com antecedentes clínicos de sinais e sintomas neurológicos (tais como tonturas, hipoestesia, hiporreflexia, tremores, disestesia, parestesia, problemas de memória) apresentaram um número mais elevado de eventos neurológicos (tais como, tremores, tonturas, estado confusional, encefalopatia e ataxia). Nestes doentes o tempo mediano até ao primeiro evento neurológico ocorreu no primeiro ciclo de tratamento.

A experiência é limitada em doentes com antecedentes ou presença de patologias do sistema nervoso central (SNC) clinicamente relevantes (p. ex., epilepsia, convulsões, parésia, afasia, acidente vascular cerebral, lesões cerebrais graves, demência, doença de Parkinson, doença cerebelar, síndrome cerebral orgânica, psicose) uma vez que estes doentes foram excluídos dos ensaios clínicos. Existe a possibilidade de um risco superior de eventos neurológicos nesta população de doentes. Os possíveis benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados face ao risco de eventos neurológicos e recomenda-se uma precaução acrescida quando BLINCYTO for administrado a estes doentes.

A experiência com blinatumomab é limitada em doentes com LLA ativa documentada no SNC ou no líquido cefalorraquidiano (LCR). Contudo, têm sido tratados doentes em ensaios clínicos com blinatumomab após a remoção dos blastos no LCR com terapêutica direcionada para o SNC (tal como quimioterapia intratecal). Assim, quando o LCR estiver livre, pode ser iniciado o tratamento com BLINCYTO.

Recomenda-se a realização de um exame neurológico dos doentes antes do início do tratamento com BLINCYTO e que os doentes sejam sujeitos a monitorização clínica para os sinais e sintomas de eventos neurológicos (p. ex., teste escrito). O tratamento destes sinais e sintomas até resolução pode requerer a interrupção temporária ou descontinuação permanente de BLINCYTO (ver secção 4.2). No caso de convulsões, recomenda-se profilaxia secundária com medicamentos anticonvulsivantes adequados (p. ex., levetiracetam).

Infeções

Em doentes tratados com blinatumomab foram observadas infeções graves incluindo sépsis, pneumonia, bacteremia, infeções oportunistas e infeções no local do cateter, algumas das quais potencialmente fatais ou fatais. Os doentes adultos com um estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de base igual a 2 apresentaram uma maior incidência de infeções graves em comparação com os doentes com um estado funcional ECOG < 2. A experiência de utilização de BLINCYTO em doentes com infeções ativas não controladas é limitada.

Os doentes tratados com BLINCYTO devem ser sujeitos a monitorização clínica para os sinais e sintomas de infeção e tratados adequadamente. O tratamento das infeções pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação permanente da administração de BLINCYTO (ver secção 4.2).

Síndrome de libertação de citocinas e reações relacionadas com a perfusão

Foi notificada síndrome de libertação de citocinas (SLC) a qual pode ser potencialmente fatal ou fatal (grau \geq 4) em doentes tratados com BLINCYTO (ver secção 4.8).

Acontecimentos adversos graves que podem ser sinais e sintomas de SLC incluíram pirexia, astenia, cefaleias, hipotensão, aumento da bilirrubina total, e náuseas; raramente, estes eventos conduziram à descontinuação de BLINCYTO. O tempo mediano até ao aparecimento de SLC foi de 2 dias. Os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas destes eventos.

A coagulação intravascular disseminada (CID) e a síndrome de extravasamento capilar (SEC, p. ex., hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração) estiveram frequentemente associadas à SLC (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem síndrome de extravasamento capilar devem ser tratados de imediato.

A histiocitose hemofagocítica/síndrome de ativação macrofágica (SAM) foi raramente notificada no quadro clínico de SLC.

As reações relacionadas com a perfusão podem ser clinicamente indistinguíveis das manifestações de SLC (ver secção 4.8). De um modo geral, as reações relacionadas com a perfusão foram rápidas, ocorrendo nas primeiras 48 horas após o início da perfusão. Contudo, alguns doentes comunicaram o aparecimento tardio de reações relacionadas com a perfusão ou em ciclos posteriores. Os doentes devem ser atentamente observados relativamente a reações relacionadas com a perfusão, especialmente durante o início do primeiro e segundo ciclos de tratamento, e tratados de forma adequada. Recomenda-se a utilização de antipiréticos (p. ex., paracetamol) para ajudar a diminuir a pirexia durante as primeiras 48 horas de cada ciclo. De forma a reduzir o risco de SLC, é importante iniciar BLINCYTO (ciclo 1, dias 1-7) na dose inicial recomendada na secção 4.2.

O tratamento destes eventos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação permanente de BLINCYTO (ver secção 4.2).

Síndrome de lise tumoral

Foi observada síndrome de lise tumoral (SLT) que pode ser potencialmente fatal ou fatal (grau ≥ 4) em doentes tratados com BLINCYTO.

Devem ser utilizadas medidas profiláticas adequadas, incluindo hidratação intensa e terapêutica com agentes redutores do ácido úrico (tais como o alopurinol ou rasburicase), para a prevenção e o tratamento da SLT durante o tratamento com BLINCYTO, especialmente em doentes com maiores níveis de leucocitose ou com uma maior carga tumoral. Os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais e sintomas de SLT, incluindo a função renal e o equilíbrio de fluidos nas primeiras 48 horas após a primeira perfusão. Nos ensaios clínicos, os doentes com compromisso renal moderado apresentaram uma incidência superior de SLT em comparação com os doentes com compromisso renal ligeiro ou função renal normal. O tratamento destes eventos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação permanente de BLINCYTO (ver secção 4.2).

Neutropenia e neutropenia febril

Foi observada neutropenia e neutropenia febril, incluindo casos potencialmente fatais, em doentes tratados com BLINCYTO. Os parâmetros laboratoriais (incluindo, entre outros, a contagem de glóbulos brancos e a contagem absoluta de neutrófilos) devem ser monitorizados de perto durante a perfusão com BLINCYTO, especialmente durante os primeiros 9 dias do primeiro ciclo, e tratados de forma adequada.

Aumento das enzimas hepáticas

O tratamento com BLINCYTO foi associado a um aumento transitório das enzimas hepáticas. A maioria dos eventos foi observada durante a primeira semana após o início do tratamento e não houve necessidade de interrupção ou descontinuação de BLINCYTO (ver secção 4.8).

Deve ser realizada a monitorização dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transferase (GGT) e de bilirrubina total no sangue antes do início e durante o tratamento com BLINCYTO, especialmente durante as primeiras 48 horas dos primeiros 2 ciclos de tratamento. O tratamento destes eventos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação permanente de BLINCYTO (ver secção 4.2).

Pancreatite

Em doentes tratados com BLINCYTO em ensaios clínicos ou na fase pós-comercialização, tem sido notificada pancreatite, fatal ou que coloca a vida em risco. Em alguns casos, as doses elevadas de terapêutica esteroide podem ter contribuído para a pancreatite.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais ou sintomas de pancreatite. A avaliação do doente pode incluir exame físico, avaliação laboratorial de amilase sérica ou lipase sérica, e imagiologia abdominal, tal como ecografia e outros meios de diagnóstico apropriados. A abordagem da pancreatite pode requerer interrupção temporária ou descontinuação de BLINCYTO (ver secção 4.2).

Leucoencefalopatia incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram observadas alterações nos exames de ressonância magnética (RMI) cerebral revelando leucoencefalopatia em doentes tratados com BLINCYTO, especialmente em doentes previamente tratados com irradiação cerebral e quimioterapia para o tratamento da leucemia (incluindo elevadas doses sistémicas de metotrexato ou de citarabina intratecal). Desconhece-se o significado clínico destas alterações imagiológicas.

Devido à possibilidade de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas. Em caso de eventos suspeitos, considerar consulta com um neurologista, uma RMI cerebral e análises ao líquido cefalorraquidiano (LCR), ver secção 4.8.

Vacinas

Não foi estudada a segurança da administração de vacinas de vírus vivos durante ou após o tratamento com BLINCYTO. A vacinação com vacinas com vírus vivos não é recomendada durante, pelo menos, 2 semanas antes do início do tratamento com BLINCYTO, durante o tratamento, e até à recuperação de níveis normais de linfócitos B após o último ciclo de tratamento.

Dada a potencial depleção de células B nos recém-nascidos após exposição a blinatumomab durante a gravidez, os recém-nascidos devem ser monitorizados para a depleção de células B e as vacinações com vacinas de vírus vivos devem ser adiadas até que a contagem das células B dos lactentes tenha recuperado (ver secção 4.6).

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e por, pelo menos, 48 horas após o tratamento com BLINCYTO (ver secção 4.6).

Erros de medicação

Foram observados erros de medicação durante o tratamento com BLINCYTO. É muito importante seguir rigorosamente as instruções de preparação (incluindo a reconstituição e diluição) e de administração de forma a minimizar os erros de medicação (incluindo subdosagem e sobredosagem) (ver secção 4.2).

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio ao longo de 24 horas de perfusão, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas. Os resultados de um teste *in vitro* realizado em hepatócitos humanos sugerem que o blinatumomab não afeta a atividade das enzimas do CYP450.

O início do tratamento com BLINCYTO provoca a libertação temporária de citocinas durante os primeiros dias de tratamento, as quais podem suprimir as enzimas do CYP450. Os doentes tratados com medicamentos substratos do CYP450 ou do transportador e que apresentem um índice terapêutico estreito devem ser monitorizados relativamente a efeitos adversos (p. ex., varfarina) ou às concentrações do medicamento (p. ex., ciclosporina) durante esse período. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada em conformidade.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva com blinatumomab. Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal conduzido em ratos, a molécula análoga de murino, atravessou a placenta e não induziu embriotoxicidade ou teratogenicidade (ver secção 5.3). Foi observada a depleção expectável de células B e T nos ratos fêmea grávidas, mas os efeitos hematológicos não foram avaliados nos fetos.

Não existem dados de utilização de blinatumomab em mulheres grávidas.

Blinatumomab não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se os potenciais benefícios ultrapassarem os potenciais riscos para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e por, pelo menos, 48 horas após o tratamento com blinatumomab (ver secção 4.4).

Em caso de exposição durante a gravidez, é expectável que ocorra depleção de células B em recém-nascidos dado as propriedades farmacológicas do produto. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados para a depleção das células B e as vacinações com vacinas de vírus vivos devem ser adiadas até que a contagem das células B dos lactentes tenha recuperado (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se blinatumomab ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Com base nas propriedades farmacológicas, o risco para o lactente não pode ser excluído. Consequentemente, como uma medida de precaução a amamentação é contraindicada durante a utilização e, pelo menos, durante 48 horas após o tratamento com blinatumomab.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos com o objetivo de avaliar os efeitos do blinatumomab na fertilidade. Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos de rato em estudos de toxicidade de 13 semanas realizados com a molécula análoga de murino (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Blinatumomab tem grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode ocorrer confusão e desorientação, perturbações da coordenação e do equilíbrio, risco de convulsões e perturbações da consciência (ver secção 4.4). Devido à possibilidade de eventos neurológicos, os doentes tratados com blinatumomab devem abster-se de conduzir, de realizar tarefas ou atividades perigosas tais como conduzir ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante a

administração de blinatumomab. Os doentes devem ser alertados de que podem sofrer eventos neurológicos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas em estudos clínicos de doentes com LLA de células B precursoras (n = 843).

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com blinatumomab incluem: infeções (24,8%), eventos neurológicos (13,8%), neutropenia/neutropenia febril (10,1%), síndrome de libertação de citocinas (3,3%) e síndrome de lise tumoral (0,7%).

As reações adversas mais frequentes foram: pirexia (69,2%), reações relacionadas com a perfusão (43,4%), infeções – agente patogénico não especificado (42,1%), cefaleias (32,9%), anemia (22,8%), trombocitopenia (20,9%), neutropenia febril (20,2%), edema (20,0%), neutropenia (19,7%), erupção cutânea (16,7%), aumento das enzimas hepáticas (16,1%), doenças infecciosas causadas por bactérias (15,4%), tremor (15,2%), tosse (15,1%), leucopenia (13,4%), dorsalgia (13,3%), arrepios (13,0%), hipotensão (12,8%), viroses infecciosas (12,7%), imunoglobulinas diminuídas (12,5%), síndrome de libertação de citocinas (11,6%), taquicardia (11,3%), insónia (10,7%), doenças infecciosas causadas por fungos (10,6%) e dor nas extremidades (10,2%).

Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas são apresentadas abaixo de acordo com a classe de sistema de órgãos e a frequência. As categorias de frequência foram determinadas com base na taxa de incidência bruta notificada para cada reação adversa em estudos clínicos de doentes com LLA de células B precursoras (n = 843). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos e categoria de frequência.

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Infeções e infestações	Infeções bacterianas ^{a, b} Infeções fúngicas ^{a, b} Infeções virais ^{a, b} Infeções – agente patogénico não especificado ^{a, b}	Sépsis Pneumonia	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril Anemia ¹ Neutropenia ² Trombocitopenia ³ Leucopenia ⁴	Leucocitose ⁵ Linfopenia ⁶	Linfadenopatia Histiocitose hematofágica
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas ^a	Hipersensibilidade	Tempestade de citocinas
Doenças do metabolismo e da nutrição		Síndrome de lise tumoral	
Perturbações do foro psiquiátrico ^a	Insónia	Estado confusional Desorientação	

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Doenças do sistema nervoso ^a	Cefaleia Tremor	Encefalopatia Afasia Parestesia Convulsão Alteração cognitiva Defeito de memória Tonturas Sonolência Hipostesia Lesão de nervo craniano ^b Ataxia	Alterações da fala
Cardiopatias	Taquicardia ⁷		
Vasculopatias	Hipotensão ⁸	Hipertensão ⁹ Afrontamento	Síndrome de transudação capilar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Dispneia Tosse produtiva Insuficiência respiratória Síbio	Dispneia de esforço Insuficiência respiratória aguda
Doenças gastrointestinais	Náuseas Diarreia Vômitos Obstipação Dor abdominal		Pancreatite ^a
Afeções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia ^{a, 10}	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ¹¹		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia Dor nas extremidades	Dor óssea	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia ¹² Arrepios Edema ¹³	Dor torácica ¹⁴ Dor	
Exames complementares de diagnóstico	Enzima hepática aumentada ^{a, 15} Imunoglobulinas diminuídas ¹⁶	Peso aumentado Fosfatase alcalina no sangue aumentada	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão ¹⁷		

^a Informação adicional está disponibilizada em “Descrição de reações adversas selecionadas”.

^b Grupo de termos de alto nível da terminologia MedDRA (MedDRA versão 18.1).

Os acontecimentos cuja terminologia representa o mesmo conceito médico ou doença foram agrupados e notificados como uma única reação adversa na tabela acima. Os termos que contribuem para a reação adversa aplicável estão indicados abaixo:

¹ Anemia inclui anemia e hemoglobina diminuída.

² Neutropenia inclui neutropenia e número de neutrófilos diminuído.

³ Trombocitopenia inclui número de plaquetas diminuído e trombocitopenia.

- ⁴ Leucopenia inclui leucopenia e número de glóbulos brancos diminuído.
- ⁵ Leucocitose inclui leucocitose e número de glóbulos brancos aumentado.
- ⁶ Linfopenia inclui número de linfócitos diminuído e linfopenia.
- ⁷ Taquicardia inclui taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e taquicardia.
- ⁸ Hipotensão inclui pressão arterial diminuída e hipotensão.
- ⁹ Hipertensão inclui pressão arterial aumentada e hipertensão.
- ¹⁰ Hiperbilirrubinemia inclui bilirrubinemia no sangue aumentada e hiperbilirrubinemia.
- ¹¹ Erupção cutânea inclui eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção generalizada, erupção maculosa, erupção maculopapular e erupção pruriginosa.
- ¹² Pirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia.
- ¹³ Edema inclui edema da cara, edema generalizado, edema e edema periférico.
- ¹⁴ Dor torácica inclui mal-estar torácico, dor torácica, dor torácica musculoesquelética e dor torácica não cardíaca.
- ¹⁵ Enzimas hepáticas aumentadas inclui alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, enzimas hepáticas aumentadas e transaminases aumentadas.
- ¹⁶ Imunoglobulinas diminuídas inclui imunoglobulina G no sangue diminuída, globulinas diminuídas, hipogamaglobulinemia, hipoglobulinemia e imunoglobulinas diminuídas.
- ¹⁷ Reações relacionadas com a perfusão é um termo composto que inclui o termo reação relacionada com a perfusão e os seguintes acontecimentos que ocorram nas primeiras 48 horas da perfusão e acontecimentos com duração ≤ 2 dias: pirexia, síndrome de libertação de citocinas, hipotensão, mialgia, insuficiência renal aguda, hipertensão, erupção cutânea, taquipneia, cara inchada, edema da cara e erupção eritematosa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos neurológicos

No estudo clínico aleatorizado de fase III (n = 267) em doentes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189), 66,0% dos doentes experienciaram uma ou mais reações adversas neurológicas (incluindo perturbações do foro psiquiátrico), envolvendo principalmente o sistema nervoso central. Foram observadas reações adversas neurológicas graves e de grau ≥ 3 em 11,6% e 12,1% dos doentes respetivamente, entre as quais, as reações adversas graves mais frequentes foram encefalopatia, tremores, afasia e estado confusional. A maioria dos eventos neurológicos (80,5%) foi clinicamente reversível e resolveu-se após a interrupção do tratamento com BLINCYTO. O tempo mediano até ao primeiro evento ocorreu nas duas primeiras semanas de tratamento. Um caso fatal de encefalopatia foi notificado num estudo clínico anterior de fase II, de braço único. Para informações sobre o tratamento clínico dos eventos neurológicos, ver secção 4.4.

Infeções

Foram notificadas infeções virais (grau ≥ 4), bacterianas e fúngicas, potencialmente fatais ou fatais, em doentes tratados com BLINCYTO. Além disso, foram observadas no estudo clínico de fase II reativações de infeções virais [p. ex., poliomavírus (BK)]. Os doentes adultos com estado funcional ECOG 2 de base, apresentaram uma maior incidência de infeções graves em comparação com os doentes com um estado funcional ECOG < 2 . Para informações sobre o tratamento clínico das infeções, ver secção 4.4.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

No estudo clínico aleatorizado de fase III (n = 267) em doentes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189) foram notificadas reações graves de SLC em 2,4% dos doentes, com um tempo mediano de 2 dias até ao aparecimento dos sintomas. Foi observada síndrome de libertação de citocinas em 1 doente no estudo de fase II. Para informações sobre o tratamento clínico da SLC, ver secção 4.4.

Aumento das enzimas hepáticas

No estudo clínico aleatorizado de fase III (n = 267) em doentes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189), o aumento das enzimas hepáticas e os sinais/sintomas associados foram notificados em 22,4% dos doentes. Foram observadas reações adversas graves e de

grau ≥ 3 (tais como o aumento dos níveis de ALT, AST e de bilirrubina no sangue) em 1,5% e 13,6% dos doentes, respetivamente. O tempo mediano até ao aparecimento do primeiro evento, foi de 4 dias a contar do início do tratamento com BLINCYTO. As reações adversas hepáticas foram, de modo geral, de curta duração e rápida resolução, muitas vezes com a continuação ininterrupta do tratamento com BLINCYTO. Para informações sobre o tratamento clínico dos níveis elevados de enzimas hepáticas, ver secção 4.4.

Pancreatite

Em doentes tratados com BLINCYTO em ensaios clínicos ou na fase pós-comercialização, foi notificada pancreatite, fatal ou que coloca a vida em risco. O tempo mediano para aparecimento de um evento foi de 7,5 dias. Para abordagem clínica da pancreatite ver secção 4.4.

Leucoencefalopatia incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram notificados casos de leucoencefalopatia. Doentes com resultados de exames de RMI/TC compatíveis com um quadro de leucoencefalopatia tiveram acontecimentos adversos graves concomitantes incluindo estado confusional, tremores, perturbações cognitivas, encefalopatia e convulsões. Embora exista a possibilidade do desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), não foi confirmado qualquer caso de LMP em estudos clínicos.

População pediátrica

BLINCYTO foi avaliado em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, num estudo de fase I/II de titulação/avaliação de dose, no qual 70 doentes pediátricos, com idades dos 7 meses aos 17 anos, foram tratados com o regime posológico recomendado.

Os acontecimentos adversos graves notificados com maior frequência foram pirexia (11,4%), neutropenia febril (11,4%), síndrome de libertação de citocinas (5,7%), sépsis (4,3%), infeção relacionada com o dispositivo (4,3%), sobredosagem (4,3%), convulsões (2,9%), insuficiência respiratória (2,9%), hipoxia (2,9%), pneumonia (2,9%) e falência de múltiplos órgãos (2,9%).

As reações adversas em doentes pediátricos tratados com BLINCYTO foram semelhantes às observadas em doentes adultos. As reações adversas que foram observadas com maior frequência (diferença $\geq 10\%$) na população pediátrica comparativamente com a população adulta foram anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reações relacionadas com a perfusão, peso aumentado e hipertensão.

O tipo e a frequência dos acontecimentos adversos foram semelhantes em diferentes subgrupos pediátricos (género, idade, região geográfica).

Numa dose superior à dose recomendada, ocorreu um caso de insuficiência cardíaca fatal num quadro potencialmente fatal de síndrome de libertação de citocinas (SLC) e síndrome de lise tumoral (SLT), ver secção 4.4.

Outras populações especiais

A experiência de utilização de BLINCYTO em doentes com idade ≥ 75 anos é limitada. De um modo geral, a segurança foi semelhante entre doentes idosos (idade ≥ 65 anos) e doentes com idade inferior a 65 anos em tratamento com BLINCYTO. Contudo, os doentes idosos podem ser mais suscetíveis à ocorrência de eventos neurológicos graves como as perturbações cognitivas, a encefalopatia e a confusão.

A segurança de BLINCYTO não foi estudada em doentes com compromisso renal grave.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos em doentes adultos com LLA tratados com BLINCYTO, menos de 3% tiveram resultados positivos para anticorpos anti-blinatumomab. Seis destes doentes apresentaram anticorpos anti-blinatumomab com atividade neutralizante *in vitro*. Não foram detetados anticorpos anti-blinatumomab em estudos clínicos de doentes pediátricos com LLA, em recaída ou refratária, tratados com blinatumomab.

Em caso de suspeita da formação de anticorpos anti-blinatumomab com efeito clinicamente relevante, contacte o titular da Autorização de Introdução no Mercado para discutir o teste de anticorpo. Os contactos são fornecidos na secção 6 do folheto informativo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram observados casos de sobredosagem, incluindo um doente que recebeu uma dose 133 vezes superior à dose terapêutica recomendada de BLINCYTO durante um curto período de tempo. Os casos de sobredosagem causaram reações adversas compatíveis com as reações observadas com a dose terapêutica recomendada e incluíram febre, tremores e cefaleias. Em caso de sobredosagem, a perfusão deve ser temporariamente interrompida e os doentes devem ser monitorizados. Deve ser considerado o reinício da administração de BLINCYTO na dose terapêutica correta quando todas as reações de toxicidade tiverem sido resolvidas e não antes de 12 horas após a interrupção da perfusão (ver secção 4.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XC19.

Mecanismo de ação

O blinatumomab é uma estrutura de anticorpo biespecífico das células T que se liga especificamente ao recetor CD19 expresso na superfície das células com origem na linhagem B e o recetor CD3 expresso na superfície das células T. Ativa as células T endógenas ao ligar o CD3 do complexo de recetores das células T (RCT) com o CD19 nas células B benignas e malignas. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomab não está dependente das células T com um RCT específico nem dos antigénios peptídicos apresentados pelas células cancerígenas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas de antigénio do leucócito humano (HLA) nas células alvo. Blinatumomab medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, libertando enzimas proteolíticas para eliminação das células alvo em proliferação e em repouso. Blinatumomab está associado a uma regulação positiva temporária das moléculas de adesão celular, da produção de proteínas citolíticas, da libertação de citocinas inflamatórias e da proliferação de células T, resultando na eliminação das células CD19⁺.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas respostas imunitárias e farmacodinâmicas consistentes nos doentes estudados. Durante a perfusão intravenosa contínua ao longo de 4 semanas, a resposta farmacodinâmica

caracterizou-se por uma ativação e redistribuição inicial das células T, rápida depleção das células B periféricas e elevação temporária das citocinas.

Ocorreu uma redistribuição periférica das células T (isto é, adesão das células T ao endotélio vascular e/ou transmigração para os tecidos) após o início da perfusão de blinatumomab ou o aumento da dose. As contagens de células T diminuíram inicialmente nos primeiros 1 a 2 dias tendo posteriormente regressado aos valores de base em 7 a 14 dias na maioria dos doentes. Em alguns doentes, foi observado um aumento das contagens de células T acima dos valores de base (expansão das células T).

Na maioria dos doentes, as contagens de células B periféricas diminuíram rapidamente até níveis indetectáveis durante o tratamento com doses ≥ 5 mcg/m²/dia ou ≥ 9 mcg/dia. Não foi observada recuperação das contagens de células B periféricas durante o período sem tratamento de 2 semanas entre ciclos de tratamento. Ocorreu uma depleção incompleta de células B com doses de 0,5 mcg/m²/dia e 1,5 mcg/m²/dia e, em alguns doentes que não responderam ao tratamento com doses mais elevadas.

Os linfócitos periféricos não foram quantificados em doentes pediátricos.

Foram medidos os níveis de citocinas, incluindo IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e IFN- γ , a IL-6, a IL-10 e o IFN- γ apresentaram os valores mais elevados. Foi observado um aumento temporário das citocinas nos primeiros dois dias após o início da perfusão com blinatumomab. Os níveis elevados de citocinas regressaram aos valores de base ao fim de 24 a 48 horas durante a perfusão. Em ciclos de tratamento seguintes, ocorreu um aumento das citocinas num número inferior de doentes e com menor intensidade em comparação com as 48 horas iniciais do primeiro ciclo de tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

Um número total de 456 doentes com ≥ 18 anos de idade com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, foram expostos ao BLINCYTO durante os estudos clínicos de fase II e fase III descritos abaixo.

A segurança e eficácia de BLINCYTO, comparadas com as do *standard of care* (SOC) de quimioterapia, foram avaliadas num estudo de fase III aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico. Os doentes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos e estado funcional ECOG ≤ 2 com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária (tinham $> 5\%$ de blastos na medula óssea e em recaída a qualquer momento após TCEH alogénico, primeira recaída não tratada com uma duração de remissão primária < 12 meses, ou refratária à última terapêutica).

Os doentes foram aleatorizados de 2:1 para receber BLINCYTO ou 1 de 4 regimes de SOC de quimioterapia pré-especificados, selecionados pelo investigador. A aleatorização foi estratificada por idade (idade < 35 anos *versus* idade ≥ 35 anos), por terapêutica de resgate prévia (sim *versus* não) e por TCEH alogénico prévio (sim *versus* não), avaliados no momento do consentimento. As características demográficas e de base foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento (ver tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas de base no estudo de fase III

Características	BLINCYTO (n = 271)	SOC de quimioterapia (n = 134)
Idade		
Mediana, anos (min; máx)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
Média, anos (DP)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 anos, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Terapêutica de resgate prévia		
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
TCEH alogénico prévio	94 (34,7)	46 (34,3)
Estado funcional ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Estado refratário - n (%)		
Refratário primário	46 (17,0)	27 (20,1)
Refratário a terapêutica de resgate	87 (32,1)	34 (25,4)
Máximo de blastos na medula óssea central/local - n (%)		
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

TCEH alogénico = transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas

SOC = *standard of care*

BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi 9 mcg/dia na semana 1 e, em seguida, 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos seguintes a partir do dia 1 de cada ciclo. Era possível um ajuste da dose em caso de acontecimentos adversos. Dos 267 doentes tratados com BLINCYTO, o número médio de ciclos de tratamento completados foi 2,0; dos 109 doentes tratados com SOC de quimioterapia, o número médio de ciclos de tratamento foi 1,3.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência global (OS). A OS mediana foi 4,0 meses (IC 95%: 2,9; 5,3) no braço de SOC de quimioterapia, em comparação com 7,7 meses (IC 95%: 5,6; 9,6) no braço de BLINCYTO. A taxa de risco (IC 95%) foi 0,71 (0,55; 0,93) entre os grupos de tratamento, favorecendo BLINCYTO, indicado por uma redução de 29% na taxa de risco no braço de BLINCYTO (valor-p = 0,012 (teste *log-rank* estratificado)), ver figura 1. Foi demonstrada consistência dos resultados da OS em subgrupos por fatores de estratificação.

Foram observados resultados consistentes após censurar ao tempo do TCEH; a OS mediana, censurada na altura do TCEH, foi 6,9 meses (IC 95%: 5,3; 8,8) no braço de BLINCYTO e 3,9 meses (IC 95%: 2,8; 4,9) no braço de SOC (HR, 0,66; IC 95%: 0,50; 0,88; valor-p = 0,004). A taxa de mortalidade após TCEH alogénico em todos os respondedores que não receberam tratamento anti-leucémico foi 10/38 (26,3%; IC 95%: 13,4; 43,1) no braço de BLINCYTO e 3/12 (25%, IC 95%: 5,5; 57,2) no braço de SOC; tal taxa de mortalidade a 100 dias após TCEH alogénico foi 4/38 (12,4%; IC 95%: 4,8%; 29,9%) no braço de BLINCYTO e 0/12 (0%; IC 95%: não estimável) no braço de SOC. Os resultados de eficácia de outros objetivos de eficácia chave no ensaio são apresentados na tabela 2.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global

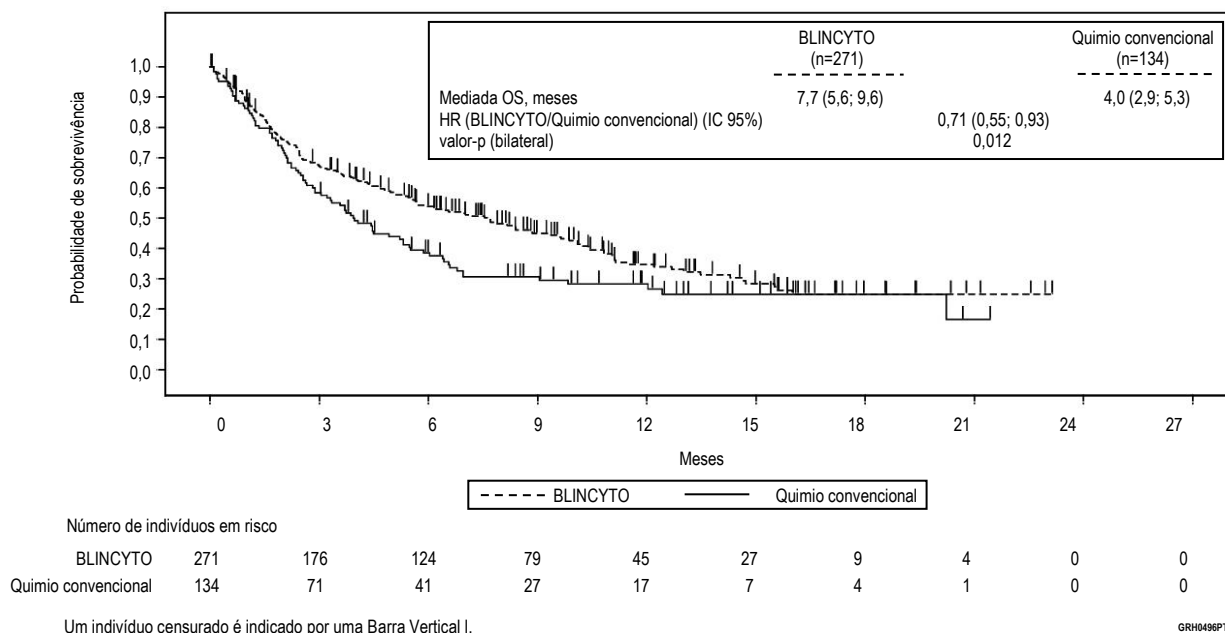


Tabela 2. Resultados de eficácia em doentes com idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária

	BLINCYTO (n = 271)	SOC de quimioterapia (n = 134)
Remissão completa (RC)		
RC ^a /RP ^{*b} /RCi ^c , n (%) [IC 95%]	119 (43,9) (37,9; 50,0)	33 (24,6) (17,6; 32,8)
Diferença no tratamento [IC 95%]	19,3 (9,9; 28,7)	
valor-p	< 0,001	
RC, n (%) [IC 95%]	91 (33,6) (28,0; 39,5)	21 (15,7) (10,0; 23,0)
Diferença no tratamento [IC 95%]	17,9 (9,6; 26,2)	
valor-p	< 0,001	
Sobrevivência livre de evento^d		
Estimativa a 6 meses % [IC 95%]	30,7 (25,0; 36,5)	12,5 (7,2; 19,2)
Estimativa a 18 meses % [IC 95%]	9,5 (5,1; 15,6)	7,9 (3,7; 14,2)
HR [IC 95%]	0,55 (0,43; 0,71)	
Duração da resposta hematológica - Tempo mediano até ao evento [IC 95%]		
RC	8,3 (5,7; 10,7)	7,8 (2,2; 19,0)
RC/RP [*] /RCi	7,3 (5,8; 9,9)	4,6 (1,8; 19,0)
Resposta DRM^e por RC/RP[*]/RCi		
Doentes avaliáveis em DRM (%) [IC 95%] ^f	74/97 (76,3) (66,6; 84,3)	16/33 (48,5) (30,8; 66,5)
Duração da resposta DRM - Tempo mediano até ao evento [IC 95%]	4,5 meses (3,6; 9,0)	3,8 meses (1,9; 19,0)
TCEH alogénico pós-basal – n (%)		
População global	65 (24)	32 (23,9)
Respondedores hematológicos (RC/RP [*] /RCi)	50 (42,0)	18 (54,5)

	BLINCYTO (n = 271)	SOC de quimioterapia (n = 134)
Tempo até TCEH alogénico de todos os doentes transplantados Tempo mediano até ao evento [intervalo interquartil]	3,7 meses (3,0; 5,3) (N = 65)	3,1 meses (2,6; 4,3) (N = 32)
Tempo até TCEH alogénico de todos os respondedores RC/RP*/RCi Tempo mediano até ao evento [IC 95%] (estimativa KM)	11,3 meses (5,2; NE) (N = 119)	3,6 meses (2,3; 7,2) (N = 33)
Mortalidade a 100 dias após TCEH alogénico n/N (%), [IC 95%]	4/38; 12,4% (4,8; 29,9)	0/12; 0,0% (0,0; NE)

^{a.} A RC foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação completa das contagens de células no sangue periférico (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] $> 1.000/\text{microlitros}$).

^{b.} A RP* (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens de células no sangue periférico (plaquetas $> 50.000/\text{microlitros}$ e CAN $> 500/\text{microlitros}$).

^{c.} A RCi (remissão completa com recuperação hematológica incompleta) foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação incompleta das contagens de células no sangue periférico (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ ou CAN $> 1.000/\text{microlitros}$).

^{d.} O tempo de EFS foi calculado a partir da data de aleatorização até à data de avaliação da doença que indique uma recaída, após atingir a RC/RP*/RCi ou morte, a que ocorrer primeiro. Os doentes que não atinjam a RC/RP*/RCi no espaço de 12 semanas após início do tratamento são considerados falências terapêuticas, atribuindo-se-lhes um tempo de EFS de 1 dia.

^{e.} A resposta DRM (doença residual mínima) foi definida como DRM por PCR ou citometria de fluxo $< 1 \times 10^{-4}$.

^{f.} Doentes que atingiram a RC/RP*/RCi e tinham uma avaliação de DRM pós-basal positiva.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Neste estudo sem ocultação, a qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) notificada pelos doentes foi medida utilizando o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30). Numa análise de sensibilidade *post-hoc*, quando comparado ao SOC, BLINCYTO adiu, de forma consistente, o tempo decorrido até à deterioração clinicamente significativa da HRQoL (agravamento ≥ 10 pontos desde o período de base) para o estado de saúde global [mediana BLINCYTO *versus* SOC: 8,1 meses *versus* 1,0 mês; HR = 0,60 (IC 95% = 0,42; 0,85)], escalas funcionais, escalas de sintomas e itens individuais. Como os resultados de qualidade de vida relacionada com a saúde são baseados numa análise de sensibilidade *post-hoc*, os resultados devem ser interpretados com cautela.

BLINCYTO foi também avaliado num estudo de fase II aberto, multicêntrico e com um único grupo de tratamento que incluiu 189 doentes. Os doentes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos, com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária (em recaída após uma primeira remissão de ≤ 12 meses após o primeiro resgate, ou em recaída ou refratária após a primeira terapêutica de resgate, ou em recaída durante os primeiros 12 meses após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), e com $\geq 10\%$ de blastos na medula óssea).

A pré-medicação, a dose de BLINCYTO por ciclo de tratamento e a via de administração foram idênticas às do estudo de fase III. Os doentes foram pré-medicados com profilaxia obrigatória do líquido cefalorraquidiano que consiste num esquema intratecal de acordo com as orientações institucionais ou nacionais dentro de 1 semana antes do início do tratamento com BLINCYTO. BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia na semana 1 e, em seguida, 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos seguintes a partir do dia 1 de cada ciclo. Era possível um ajuste da dose em caso de acontecimentos adversos. A população tratada incluía 189 doentes tratados com, pelo menos, 1 perfusão de BLINCYTO; o número médio de ciclos por

doente foi 1,6. Os doentes que tinham respondido ao BLINCYTO mas que apresentaram posteriormente uma recaída tinham a opção de ser novamente tratados com BLINCYTO. Entre os doentes tratados, a mediana de idades foi 39 anos (intervalo: 18 a 79 anos, incluindo 25 doentes com idade \geq 65 anos), 64 dos 189 doentes (33,9%) tinham recebido um TCEH antes do tratamento com BLINCYTO e 32 dos 189 (16,9%) receberam mais de 2 terapêuticas de resgate anteriores.

O *endpoint* primário foi a taxa de remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RC/RP*) nos 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e um dos 189 doentes (42,9%) atingiram RC/RP* nos primeiros 2 ciclos de tratamento, tendo a maioria das respostas (64 de 81) ocorrido num ciclo de tratamento. Na população idosa (idade \geq 65 anos) 11 dos 25 doentes (44,0%) atingiram RC/RP* nos primeiros 2 ciclos de tratamento (ver secção 4.8 para informações sobre segurança em idosos). Quatro doentes atingiram RC durante os ciclos de consolidação, resultando numa RC cumulativa de 35,4% (67/189; IC 95%: 28,6% - 42,7%). Trinta e dois dos 189 (17%) doentes receberam um TCEH alogénico durante a RC/RP* induzida por BLINCYTO (ver tabela 3).

Tabela 3. Resultados de eficácia em doentes com idade \geq 18 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária

	n (%) (n = 189)	IC 95%
Remissão completa (RC) ¹ /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RP*) ²	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
RC	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
RP*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos ³	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Remissão parcial ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Sobrevivência livre de recidiva ⁵ para RC/RP*	5,9 meses	[4,8 a 8,3 meses]
Sobrevivência global	6,1 meses	[4,2 a 7,5 meses]

¹. A RC foi definida como \leq 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação completa das contagens de células no sangue periférico [plaquetas $>$ 100.000/microlitros e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $>$ 1.000/microlitros].

². A RP* foi definida como \leq 5% de blastos na medula óssea, sem evidência da doença e recuperação parcial das contagens de células no sangue periférico [plaquetas $>$ 50.000/microlitros e CAN $>$ 500/microlitros].

³. A medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos foi definida como \leq 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, recuperação insuficiente das contagens no sangue periférico: plaquetas \leq 50.000/microlitro e/ou CAN \leq 500/microlitro.

⁴. A remissão parcial foi definida como 6 a 25% de blastos na medula óssea, com uma redução de, pelo menos, 50% em relação aos valores de base.

⁵. Recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea superior a 5% após RC) ou recidiva extramedular.

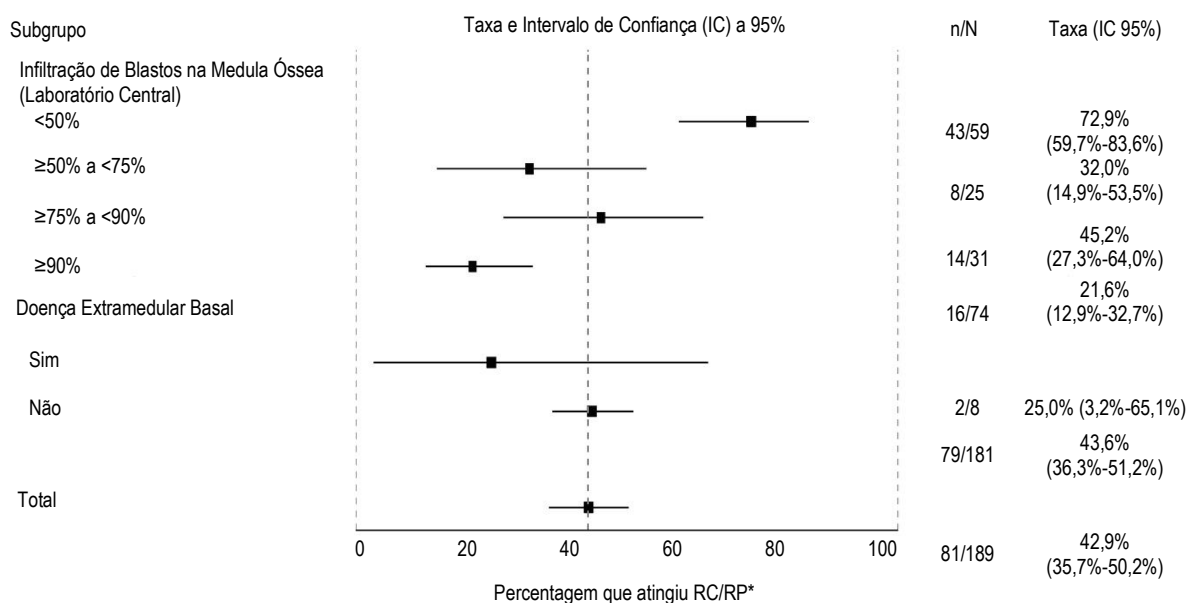
Numa análise exploratória pré-definida, 60 dos 73 doentes avaliáveis com RC/RP* (82,2%) apresentavam igualmente respostas de doença residual mínima (definida como doença residual mínima por PCR $<$ 1×10^{-4}).

Os doentes sujeitos a um TCEH alogénico anterior obtiveram taxas de resposta semelhantes à dos doentes sem TCEH anterior, os doentes mais velhos obtiveram respostas semelhantes às dos doentes mais novos e não foi observada diferença substancial nas taxas de remissão baseadas no número de linhas de tratamento de resgate anteriores.

Em doentes com evidência de doença extramedular sem afetar SNC/testículos (definida como, pelo menos, 1 lesão \geq 1,5 cm) na fase de triagem (n = 8/189), as taxas de resposta clínica [25% (IC 95%: 3,2 - 65,1)] foram inferiores em comparação com os doentes sem evidência de doença extramedular (n = 181, 43,6% [IC 95%: 36,3 - 51,2]) (ver figura 2).

Os doentes com a maior carga tumoral, medida como a percentagem de blastos de base na medula óssea ($\geq 90\%$), mantiveram uma resposta clinicamente significativa com uma taxa de RC/RP* de 21,6% (IC 12,9 - 32,7) (ver figura 2). Os doentes com baixas cargas tumorais ($< 50\%$) responderam melhor ao tratamento com BLINCYTO apresentando uma taxa de RC/RP* de 72,9% (IC 59,7 - 83,6).

Figura 2. Representação gráfica da taxa de RC/RP* durante os dois primeiros ciclos do estudo MT103-211 (grupo de análise primária)



n = número de doentes que atingiram RC/RP* nos dois primeiros ciclos de tratamento no subgrupo especificado.

N = número total de doentes no subgrupo especificado.

A informação sobre doentes com LLA de células B precursoras em primeira recaída tardia, definida como uma recaída que ocorre mais de 12 meses após a primeira remissão ou mais de 12 meses após TCEH na primeira remissão, é limitada. Em estudos clínicos 88,9% (8/9) dos doentes com primeira recaída tardia, tal como definido nos estudos individuais, atingiram RC/RP* dentro dos primeiros 2 ciclos de tratamento com 62,5% (6/9) a atingir resposta DRM e 37,5% (3/9) a serem sujeitos a TCEH alogénico após tratamento com BLINCYTO. A mediana da sobrevivência global (OS) foi 17,7 meses (IC 3,1 – não estimável).

População pediátrica

A segurança e eficácia de BLINCYTO foram avaliadas num estudo sem ocultação, multicêntrico e de braço único em 93 doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária (segunda ou posterior recaída na medula óssea, em qualquer recaída na medula óssea após TCEH alogénico, ou refratária a outros tratamentos, e também com $> 25\%$ de blastos na medula óssea). Este foi um estudo realizado em duas fases: uma fase de determinação da dose para determinar o regime posológico, seguida de uma fase de eficácia de braço único utilizando este regime.

BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. Na fase do estudo para determinação da dose, foram avaliadas doses até 30 mcg/m²/dia. A dose recomendada para as fases de expansão FC e eficácia do estudo foi determinada em 5 mcg/m²/dia nos dias 1-7 e 15 mcg/m²/dia nos dias 8-28 para o ciclo 1, e 15 mcg/m²/dia nos dias 1-28 para os ciclos seguintes. Era possível um ajuste da dose em caso de acontecimentos adversos. Os doentes que responderam a BLINCYTO, mas que posteriormente apresentaram uma recaída, tinham a opção de ser novamente tratados com BLINCYTO.

A população tratada (nas fases de determinação da dose, expansão FC e eficácia) incluiu 70 doentes, os quais receberam, pelo menos, 1 perfusão de BLINCYTO na dose recomendada; o número médio de ciclos de tratamento foi 1,5. Entre os doentes tratados, a mediana de idades foi 8 anos (intervalo: 7 meses a 17 anos), 40 dos 70 doentes (57,1%) tinham recebido um TCEH alogénico antes de receberem BLINCYTO, e 39 dos 70 doentes (55,7%) tinham doença refratária. A maioria dos doentes tinha uma carga tumoral elevada ($\geq 50\%$ de blastos leucémicos na medula óssea) de base com uma mediana de 75,5% de blastos na medula óssea.

Vinte dos 70 doentes (28,6%) atingiram RC/RP* nos primeiros 2 ciclos de tratamento, tendo 17 de 20 (85%) ocorrido no ciclo 1 de tratamento. Quatro doentes alcançaram recuperação medular (M1), mas não atingiram os critérios de recuperação das contagens de células no sangue periférico para RC ou RP*. Onze dos 20 doentes (55%) que atingiram RC/RP* receberam um TCEH alogénico. A RC/RP* para doentes com idade inferior a 2 anos foi 40% (4/10), para doentes com idades entre os 2 e os 6 anos foi 30,0% (6/20); e para doentes com idades entre os 7 e os 17 anos foi de 25% (10/40). Três doentes com idade < 1 ano, refratários ao tratamento anterior e sem TCEH alogénico anterior, receberam um ciclo de Blincyto numa dose de 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$. Nenhum dos três doentes com idade < 1 ano alcançou uma RC/RP*, 1 doente tinha doença progressiva (OS de 2,3 meses) e 2 não responderam ao tratamento (OS de 1,1 meses e de 8,7 meses, respetivamente). O tipo de acontecimentos adversos observados em lactentes foi semelhante ao observado na população pediátrica global. Consultar na Tabela 4 os resultados de eficácia.

Tabela 4. Resultados de eficácia em doentes com idade < 18 anos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária

	n = 70
RC ^a /RP ^{*b} , n (%) [IC 95%]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
RC, n (%) [IC 95%]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
RP*, n (%) [IC 95%]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Resposta DRM completa para RC/RP ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [IC 95%]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
RC, n1/n2 ^d (%) [IC 95%]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
RP*, n1/n2 ^d (%) [IC 95%]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Mediana de sobrevivência livre de recidiva ^e para RC/RP* [IC 95%]	6,8 meses [2,2 a 12,0 meses]
Mediana de sobrevivência global [IC 95%]	7,5 meses [4,0 a 11,8 meses]
Mortalidade a 100 dias após TCEH alogénico ^f	
n/N (%), [IC 95%]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^a. A RC foi definida como recuperação medular M1 ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea), sem evidência de blastos circulantes ou doença extramedular, e recuperação completa das contagens de células no sangue periférico (plaquetas > 100.000/microlitro e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] > 1.000/microlitro) e nenhuma recaída num período de 28 dias.

^b. A RP* foi definida como recuperação medular M1 ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea), sem evidência de blastos circulantes ou doença extramedular, e recuperação parcial das contagens de células no sangue periférico (plaquetas > 50.000/microlitro e CAN > 500/microlitro) e nenhuma recaída num período de 28 dias.

^c. Resposta DRM completa: nenhum sinal detetável de células leucémicas por PCR ou citometria de fluxo.

^d. n1: número de doentes que alcançaram uma resposta DRM e o respetivo estado de remissão; n2: número de doentes que alcançaram o respetivo estado de remissão. Um doente que respondeu ao tratamento com RC/RP* sem dados de DRM foi considerado como não tendo resposta DRM.

^e. Recidiva foi definida como recaída hematológica (blastos na medula óssea superiores a 25% após RC) ou recaída extramedular.

^f. Apenas foram incluídos doentes com TCEH em remissão RC/RP* (sem utilização de agentes antileucémicos anterior ao TCEH).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do blinatumomab é linear num intervalo de doses entre 5 e 90 $\text{mcg}/\text{m}^2/\text{dia}$ (aproximadamente equivalente a 9-162 mcg/dia) em doentes adultos. Após perfusão intravenosa contínua, ao fim de um dia foi atingida a concentração sérica em estado estacionário (C_{ss}) que se manteve estável ao longo do tempo. O aumento dos valores médios de C_{ss} foi aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses testado. Nas doses clínicas de 9 mcg/dia e 28 mcg/dia para

o tratamento da LLA em recaída/refratária, a Css média (DP) foi de 230 (359) pg/ml e 612 (532) pg/ml, respetivamente.

Distribuição

O volume estimado de distribuição médio (DP) baseado na fase final (V_z) foi de 4,52 (2,89) l após perfusão intravenosa contínua de blinatumomab.

Biotransformação

A via metabólica do blinatumomab não foi caracterizada. Tal como acontece com outras proteínas terapêuticas, espera-se que o blinatumomab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas.

Eliminação

A depuração sistémica média (DP) estimada após perfusão intravenosa contínua em doentes tratados com blinatumomab em ensaios clínicos foi de 2,92 (2,83) l/hora. A semivida média (DP) foi de 2,11 (1,42) horas. Nas doses clínicas testadas, foram excretadas quantidades negligenciáveis de blinatumomab através da urina.

Área de superfície corporal, género e idade

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional a fim de avaliar os efeitos das características demográficas na farmacocinética do blinatumomab. Os resultados sugerem que a idade (7 meses a 80 anos) e o género não influenciam a farmacocinética do blinatumomab. A área de superfície corporal (0,37 a 2,70 m²) influencia a farmacocinética do blinatumomab. A influência é negligenciável em adultos, no entanto, a dosagem baseada na área de superfície corporal é recomendada na população pediátrica.

Compromisso renal

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos com blinatumomab em doentes com compromisso renal.

As análises farmacocinéticas revelaram uma diferença nos valores de depuração média do blinatumomab cerca de 2 vezes superior nos doentes com disfunção renal moderada em comparação com os doentes com função renal normal. Contudo, foi identificada uma grande variabilidade entre doentes [coeficiente de variação (CV%) até 95,6%] e os valores de depuração em doentes com compromisso renal encontravam-se essencialmente no intervalo observado para os doentes com função renal normal, pelo que não se espera que a função renal tenha um impacto clinicamente significativo nos resultados clínicos.

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos com o blinatumomab em doentes com compromisso hepático. Os níveis de base de ALT e AST foram utilizados para avaliar o efeito do compromisso hepático na depuração do blinatumomab. A análise farmacocinética populacional sugeriu que não existia associação entre os níveis de ALT ou AST e a depuração do blinatumomab.

População pediátrica

A farmacocinética de blinatumomab é linear num intervalo de doses entre 5 e 30 mcg/m²/dia em doentes pediátricos. Nas doses recomendadas, a média (DP) dos valores de concentração em estado estacionário (Css) foi 162 (179) e 533 (392) pg/ml com doses de 5 e 15 mcg/m²/dia, respetivamente. O volume estimado de distribuição médio (DP) (V_z), a depuração (CL) e a semivida terminal ($t_{1/2,z}$) foram 3,91 (3,36) l/m², 1,88 (1,90) l/h/m² e 2,19 (1,53) horas, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose repetida conduzidos com blinatumomab e com moléculas análogas de murino revelaram os efeitos farmacológicos esperados (incluindo libertação de citocinas, redução nas contagens de glóbulos brancos, depleção de células B, redução das células T, redução da celularidade em tecidos linfoides). Verificou-se uma reversão destas alterações após a suspensão do tratamento.

Não foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva com blinatumomab. Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, a molécula análoga de murino atravessou a placenta de forma limitada (taxa entre a concentração sérica fetal/materna < 1%) e não induziu toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade. Foi observada depleção expectável de células B e T nos ratos fêmeas grávidas, mas os efeitos hematológicos não foram avaliados nos fetos. Não foram conduzidos estudos com o objetivo de estudar os efeitos relacionados com o tratamento na fertilidade. Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos de rato em estudos de toxicidade com a molécula análoga de murino.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Trealose di-hidratada
Cloridrato de lisina
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solução (estabilizadora)

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Cloridrato de lisina
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados

5 anos

Solução reconstituída

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso durante 24 horas a temperaturas entre 2°C – 8°C ou durante 4 horas a temperaturas iguais ou inferiores a 27°C.

Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de reconstituição impedir o risco de contaminação microbiológica, a solução reconstituída deve ser diluída imediatamente. Se não for

diluída imediatamente, o tempo de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída (bolsa de perfusão preparada)

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso durante 10 dias a temperaturas entre 2°C – 8°C ou 96 horas a temperaturas iguais ou inferiores a 27°C.

Do ponto de vista microbiológico, as bolsas de perfusão preparadas devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem utilizadas imediatamente, o tempo de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e esse tempo não deve ser superior a 24 horas a temperaturas entre 2°C – 8°C em situações normais, exceto se a diluição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar os frascos para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem de BLINCYTO contém 1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão e um frasco para injetáveis de solução (estabilizadora):

- 38,5 microgramas de pó de blinatumomab num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma tampa (borracha elastomérica), selo (alumínio) e cápsula destacável (*flip off*) e,
- 10 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com tampa (borracha elastomérica), selo (alumínio) e cápsula destacável (*flip off*).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação asséptica

Tem de ser assegurado um manuseamento asséptico durante a preparação da perfusão. A preparação de BLINCYTO deve ser:

- realizada em condições assépticas por pessoal treinado de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que se refere à preparação asséptica de produtos para utilização parentérica.
- efetuada numa câmara de fluxo laminar ou câmara de segurança biológica usando as precauções normais de segurança no manuseamento de agentes intravenosos.

É muito importante seguir rigorosamente as instruções de preparação e administração apresentadas nesta secção a fim de minimizar os erros de medicação (incluindo subdosagem e sobredosagem).

Instruções especiais de apoio a uma preparação rigorosa

- A solução (estabilizadora) é fornecida no interior da embalagem de BLINCYTO e é utilizada para revestir a bolsa de perfusão pré-cheia antes da adição da solução reconstituída de BLINCYTO. **Não use esta solução (estabilizadora) para a reconstituição do pó para concentrado de BLINCYTO.**
- O volume total da solução reconstituída e diluída de BLINCYTO será superior ao volume a administrar ao doente (240 ml). Este volume tem em consideração as perdas na linha de perfusão intravenosa e serve para garantir que o doente recebe a dose completa de BLINCYTO.

- Quando preparar uma bolsa de perfusão, remova todo o ar da bolsa de perfusão. Isto é particularmente importante quando for utilizada uma bomba de perfusão para utilização em ambulatório.
- Utilize os volumes específicos indicados nas instruções de reconstituição e diluição abaixo, a fim de minimizar erros de cálculo.

Outras instruções

- BLINCYTO é compatível com bolsas/cassetes para bomba de perfusão em poliolefina, PVC sem dietilexilftalato (sem DEHP) ou etil-vinil-acetato (EVA).
- Especificações da bomba: A bomba de perfusão para a administração da solução para perfusão de BLINCYTO deve ser programável, possível de bloquear e estar equipada com um alarme. Não devem ser usadas bombas elastoméricas.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação da solução para perfusão

Para cada dose e tempo de perfusão são fornecidas instruções específicas de reconstituição e diluição. Verifique a dose prescrita e o tempo de perfusão de BLINCYTO e identifique a secção de preparação adequada listada abaixo. A tabela 5 fornece instruções para doentes com peso igual ou superior a 45 kg, ao passo que a tabela 6 e a tabela 7 fornecem instruções para doentes com peso inferior a 45 kg. Siga os passos para a reconstituição de BLINCYTO e preparação da bolsa de perfusão indicados abaixo da tabela 7.

Tabela 5. Para doentes com peso igual ou superior a 45 kg: volumes de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), de solução (estabilizadora) e de BLINCYTO reconstituído a adicionar à bolsa de perfusão

Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)			250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)			5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
9 mcg/dia	24 horas	10 ml/hora	0,83 ml (1)
	48 horas	5 ml/hora	1,7 ml (1)
	72 horas	3,3 ml/hora	2,5 ml (1)
	96 horas	2,5 ml/hora	3,3 ml (2)
28 mcg/dia	24 horas	10 ml/hora	2,6 ml (1)
	48 horas	5 ml/hora	5,2 ml (2)
	72 horas	3,3 ml/hora	8 ml (3)
	96 horas	2,5 ml/hora	10,7 ml (4)

Tabela 6. Para doentes com peso inferior a 45 kg: volumes de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), de solução (estabilizadora) e de BLINCYTO reconstituído a adicionar à bolsa de perfusão para uma dose de 5 mcg/m²/dia

Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)				250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)				5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	ASC (m ²)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
5 mcg/m ² /dia	24 horas	10 ml/hora	1,50 – 1,59	0,70 ml (1)
			1,40 – 1,49	0,66 ml (1)
			1,30 – 1,39	0,61 ml (1)
			1,20 – 1,29	0,56 ml (1)
			1,10 – 1,19	0,52 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,47 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,43 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,38 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,33 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,29 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,24 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,20 ml (1)
	48 horas	5 ml/hora	1,50 – 1,59	1,4 ml (1)
			1,40 – 1,49	1,3 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,2 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,1 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,0 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,94 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,85 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,76 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,67 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,57 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,48 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,39 ml (1)
	72 horas	3,3 ml/hora	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	96 horas	2,5 ml/hora	1,50 – 1,59	2,8 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,6 ml (1)
			1,30 – 1,39	2,4 ml (1)
			1,20 – 1,29	2,3 ml (1)
			1,10 – 1,19	2,1 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,9 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,7 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,5 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,3 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,2 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,97 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,78 ml (1)

Tabela 7. Para doentes com peso inferior a 45 kg: volumes de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), de solução (estabilizadora) e de BLINCYTO reconstituído a adicionar à bolsa de perfusão para uma dose de 15 mcg/m²/dia

Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)				250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)				5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	ASC (m ²)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
15 mcg/m²/dia	24 horas	10 ml/hora	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,00 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	48 horas	5 ml/hora	1,50 – 1,59	4,2 ml (2)
			1,40 – 1,49	3,9 ml (2)
			1,30 – 1,39	3,7 ml (2)
			1,20 – 1,29	3,4 ml (2)
			1,10 – 1,19	3,1 ml (2)
			1,00 – 1,09	2,8 ml (1)
			0,90 – 0,99	2,6 ml (1)
			0,80 – 0,89	2,3 ml (1)
			0,70 – 0,79	2,0 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,7 ml (1)
			0,50 – 0,59	1,4 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,2 ml (1)
	72 horas	3,3 ml/hora	1,50 – 1,59	6,3 ml (3)
			1,40 – 1,49	5,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	5,5 ml (2)
			1,20 – 1,29	5,1 ml (2)
			1,10 – 1,19	4,7 ml (2)
			1,00 – 1,09	4,2 ml (2)
			0,90 – 0,99	3,8 ml (2)
			0,80 – 0,89	3,4 ml (2)
			0,70 – 0,79	3,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	2,6 ml (1)
			0,50 – 0,59	2,2 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,8 ml (1)
	96 horas	2,5 ml/hora	1,50 – 1,59	8,4 ml (3)
			1,40 – 1,49	7,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	7,3 ml (3)
			1,20 – 1,29	6,8 ml (3)
			1,10 – 1,19	6,2 ml (3)
			1,00 – 1,09	5,7 ml (3)
			0,90 – 0,99	5,1 ml (2)
			0,80 – 0,89	4,6 ml (2)
			0,70 – 0,79	4,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	3,4 ml (2)
			0,50 – 0,59	2,9 ml (2)

Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)				250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)				5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	ASC (m²)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
			0,40 – 0,49	2,3 ml (1)

ASC = área de superfície corporal

Estes materiais também são necessários, mas **não estão** incluídos na embalagem

- Seringas descartáveis estéreis de utilização única
- Agulha(s) de calibre 21-23 (recomendado)
- Água para preparações injetáveis
- Bolsa de perfusão com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%);
 - A fim de minimizar o número de transferências asséticas, utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia de 250 ml. **Os cálculos da dose de BLINCYTO baseiam-se num volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
 - Utilize apenas bolsas de perfusão/cassetes para a bomba de perfusão em poliolefina, PVC sem dietilxilftalato (DEHP) ou etil-vinil-acetato (EVA).
- Tubo para administração intravenosa em poliolefina, PVC sem DEHP ou EVA com filtro integrado de 0,2 micrómetros, estéril, apirogénico e de baixa ligação às proteínas.
 - Assegure-se de que os tubos são compatíveis com a bomba de perfusão.

Reconstituição e preparação de BLINCYTO solução para perfusão utilizando uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir asseticamente 5,5 ml de solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
3. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para preparações injetáveis. Direcione a água para preparações injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Misture suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. Não agitar.
 - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
 - A adição de água para preparações injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
5. Com uma seringa, transfira asseticamente a solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (consultar nas tabelas 5 a 7 o volume específico de BLINCYTO reconstituído). Misture cuidadosamente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
6. Mantendo as condições asséticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micrómetros.
7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1047/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Date da primeira autorização: 23 de novembro de 2015
Data da última renovação: 22 de setembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Reino Unido

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de BLINCYTO em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) tem de acordar sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição, e qualquer outro aspeto do programa, com a Autoridade Competente Nacional.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde o BLINCYTO é comercializado, todos os profissionais de saúde (PS) e doentes/prestadores de cuidados de saúde, os quais se espera que prescrevam, dispensem ou usem BLINCYTO recebam os seguintes pacotes educacionais:

- Material educacional para o médico
- Material educacional para o farmacêutico
- Material educacional para o enfermeiro
- Material educacional para o doente/prestadores de cuidados de saúde
- Cartão alerta para o doente

O material educacional para o médico deve conter:

1. Uma hiperligação para o **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**
2. O **guia para os médicos** deve conter os elementos-chave seguintes:
 - Menções sobre a importância da notificação de RAMs
 - Informação no tratamento com BLINCYTO, administração e posologia, duração da hospitalização, interrupção e/ou descontinuação permanente do tratamento

Erros de medicação (EM)

- Informação dos ensaios clínicos, causas de EM, frequência, gravidade e resultados.
- Lembrete para aconselhar os doentes em como reduzir o risco de EM enquanto usar a bomba de perfusão.

Eventos neurológicos

- Informação dos ensaios clínicos, frequência e gravidade (foram observadas toxicidades de grau 3 e 4)
- Recomendação para monitorizar os doentes para sinais e sintomas de neurotoxicidade
- Controlo da Neurotoxicidade (incluindo ajustes de dose e interrupção de dose)
- Recomendação para que os doentes não conduzam enquanto estiverem em tratamento com BLINCYTO e para contactar imediatamente o médico assistente se experienciarem sintomas neurológicos

O material educacional para o farmacêutico deve conter:

1. Uma hiperligação para o **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**
2. O **guia para farmacêuticos**, contendo os seguintes elementos-chave:
 - Menções sobre a importância da notificação de RAMs
 - Descrição detalhada dos procedimentos de reconstituição e preparação da solução de perfusão de BLINCYTO para administração intravenosa sob condições assépticas, usando técnicas assépticas.

O material educacional para o enfermeiro deve conter:

1. Uma hiperligação para o **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**
2. O **guia para enfermeiros**, contendo os seguintes elementos-chave:
 - Menções sobre a importância da notificação de RAMs
 - Descrição dos procedimentos de administração de BLINCYTO

- Descrição da monitorização do doente e do controlo dos primeiros sinais e sintomas dos eventos neurológicos
- Recomendação para os doentes não conduzirem enquanto estiverem em tratamento com BLINCYTO e para contactar imediatamente o médico/enfermeiro assistente se experienciarem sintomas neurológicos

O material educacional para o doente (incluindo prestadores dos cuidados de saúde) deve conter:

1. **O guia de informação para o doente**, incluindo os seguintes elementos-chave:
 - Menções sobre a importância da notificação de RAMs
 - Descrição dos procedimentos de administração do BLINCYTO e como reduzir o risco de EM enquanto usar a bomba de perfusão
 - Descrição dos principais sinais e/ou sintomas dos eventos neurológicos e a importância de notificar o médico ou enfermeiro assistente no caso destes sintomas surgirem
 - Recomendação para os doentes não conduzirem enquanto estiverem em tratamento com BLINCYTO
2. Uma hiperligação para o **folheto informativo**

O cartão **aviso para o doente** deve conter:

- Uma mensagem de aviso para os PS que estejam a tratar o doente em qualquer altura, incluindo em situações de emergência, que o doente está a usar BLINCYTO
 - Detalhes de contacto do prescritor de BLINCYTO
 - Data de início do tratamento com BLINCYTO
 - Menções sobre a importância da notificação de RAMs
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Estudo 20150136: um estudo observacional da segurança e eficiência, utilização, e das práticas terapêuticas com blinatumomab*	Q42021

* O protocolo do estudo necessita de ser desenvolvido e apresentado para revisão da PRAC no prazo de 2 meses após a Decisão da Comissão Europeia.

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): O requerente deve submeter os resultados finais de um estudo observacional de seguimento para caracterizar a segurança a longo prazo de BLINCYTO, incluindo aspetos de desenvolvimento, TCEH e doença maligna secundária em doentes pediátricos de elevado risco incluídos no Estudo 20120215*	Q42036

* O protocolo do estudo necessita de ser desenvolvido e apresentado para revisão da PRAC no prazo de 3 meses após a Decisão da Comissão Europeia.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

BLINCYTO 38,5 microgramas pó para concentrado e solução para solução para perfusão
blinatumomab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco de pó contém 38,5 microgramas de blinatumomab.
Após reconstituição com água para preparações injetáveis, cada frasco contém 12,5 microgramas/ml de blinatumomab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: ácido cítrico mono-hidratado (E330), trealose di-hidratada, cloridrato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio.
Solução (estabilizadora): ácido cítrico mono-hidratado (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis com pó.
1 frasco para injetáveis de solução (estabilizadora). Adicionar apenas à bolsa com cloreto de sódio.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar a solução reconstituída.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1047/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BLINCYTO 38,5 mcg pó para concentrado
blinatumomab
IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SOLUÇÃO (ESTABILIZADORA)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solução (estabilizadora).
BLINCYTO

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml

6. OUTROS

Adicionar apenas à bolsa com cloreto de sódio.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

BLINCYTO 38,5 microgramas pó para concentrado e solução para solução para perfusão blinatumomab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se sentir quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BLINCYTO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BLINCYTO
3. Como utilizar BLINCYTO
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BLINCYTO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BLINCYTO e para que é utilizado

A substância ativa de BLINCYTO é o blinatumomab. Esta substância pertence a um grupo de medicamentos designados por agentes antineoplásicos que têm como alvo as células cancerígenas.

BLINCYTO é utilizado para tratar adultos com leucemia linfoblástica aguda. A leucemia linfoblástica aguda é uma doença hematológica maligna em que um tipo particular de glóbulos brancos chamados “linfócitos B” cresce de forma descontrolada. Este medicamento atua ao permitir que o seu sistema imunitário ataque e destrua estes glóbulos brancos cancerígenos anormais.

BLINCYTO é utilizado para tratar crianças (idade ≥ 1 ano), adolescentes e jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) quando os tratamentos anteriores não resultaram ou deixaram de resultar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar BLINCYTO

Não utilize BLINCYTO:

- se tem alergia ao blinatumomab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a amamentar.

Advertências e precauções

Antes de utilizar BLINCYTO, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se alguma destas situações se aplicar a si. BLINCYTO pode não ser adequado para si:

- se alguma vez teve problemas neurológicos, por exemplo, tremelico (ou tremor), sensações anormais, convulsões, perda de memória, confusão, desorientação, perda do equilíbrio ou dificuldade em falar. Se continuar a sofrer de condições ou problemas neurológicos ativos, informe o seu médico. Se a leucemia tiver atingido o cérebro e/ou a medula espinal, o seu médico pode ter de tratar primeiro dessa situação antes de poder iniciar o tratamento com

BLINCYTO. O seu médico irá avaliar o seu sistema nervoso e fazer exames antes de decidir se pode receber o tratamento com BLINCYTO. O seu médico pode precisar de tomar precauções especiais consigo durante o tratamento com BLINCYTO.

- se tiver uma infeção ativa.
- se alguma vez tiver tido uma reação relacionada com a perfusão após uma utilização anterior de BLINCYTO. Os sintomas podem incluir pieira, vermelhidão, inchaço da face, dificuldade em respirar, diminuição ou aumento da pressão arterial.
- se pensa que poderá necessitar de vacinas num futuro próximo, incluindo as vacinas necessárias para viajar para outros países. Algumas vacinas não podem ser administradas nas duas semanas que antecedem o tratamento com BLINCYTO, durante o tratamento ou nos meses seguintes. O seu médico irá verificar se deve receber a vacina.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir alguma das seguintes reações durante o tratamento com BLINCYTO, já que estas podem ter de ser tratadas e a sua dose ajustada:

- se sofrer de convulsões, dificuldade em falar ou em articular as palavras, confusão e desorientação ou perda do equilíbrio.
- se sentir arrepios ou tremores, ou se sentir calor; deverá medir a temperatura porque poderá ter febre – estes podem ser sintomas de uma infeção.
- se, em qualquer momento, desenvolver uma reação durante a perfusão, incluindo tonturas, sensação de desmaio, náuseas, inchaço da face, dificuldade em respirar, pieira ou erupção cutânea.
- se tiver dor de estômago intensa e persistente, com ou sem náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sintomas de uma condição grave ou potencialmente fatal conhecida como pancreatite (inflamação do pâncreas).

O seu médico ou enfermeiro vigiá-lo-ão relativamente a sinais e sintomas dessas reações.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se ficar grávida enquanto está em tratamento com BLINCYTO. O seu médico irá falar consigo sobre as precauções relativas à utilização de vacinas para o seu bebé.

Antes de cada ciclo de perfusão de BLINCYTO, ser-lhe-ão administrados medicamentos que ajudam a reduzir uma complicação potencialmente fatal chamada síndrome de lise tumoral, que é provocada por perturbações químicas no sangue devido à decomposição das células cancerígenas mortas. Poderá igualmente receber medicamentos para reduzir a febre.

Durante o tratamento, especialmente nos primeiros dias após o início do tratamento, pode sofrer uma redução grave da contagem de glóbulos brancos (neutropenia), uma redução grave da contagem de glóbulos brancos com presença de febre (neutropenia febril), um aumento das enzimas hepáticas ou um aumento dos níveis de ácido úrico. O seu médico realizará análises regulares ao sangue para monitorizar as suas contagens de células sanguíneas durante o tratamento com BLINCYTO.

Crianças e adolescentes

BLINCYTO não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 1 ano.

Outros medicamentos e BLINCYTO

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por, pelo menos, durante 48 horas após o seu último tratamento. Consulte o seu médico ou enfermeiro sobre métodos de contraceção adequados.

Gravidez

Desconhecem-se os efeitos de BLINCYTO em mulheres grávidas, mas com base no seu mecanismo de acção, o BLINCYTO poderá causar dano ao seu feto. Não deve utilizar BLINCYTO durante a gravidez, a menos que o seu médico pense que é o melhor medicamento para si.

Se engravidar durante o tratamento com BLINCYTO, informe o seu médico ou enfermeiro. O seu médico irá falar consigo sobre precauções relativas à utilização de vacinas para o seu bebé.

Amamentação

Não pode amamentar durante e, pelo menos, 48 horas após o seu último tratamento. Não se sabe se BLINCYTO é excretado no leite materno humano, mas o risco para o lactente não pode ser excluído.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza, não utilize máquinas pesadas nem realize atividades perigosas enquanto estiver em tratamento com BLINCYTO. BLINCYTO pode provocar problemas neurológicos como tonturas, convulsões, confusão e perturbações da coordenação e do equilíbrio.

BLINCYTO contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

3. Como utilizar BLINCYTO

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como é administrado BLINCYTO

BLINCYTO será administrado numa veia (via intravenosa) de forma contínua ao longo de 4 semanas através de uma bomba de perfusão (isto corresponde a 1 ciclo de tratamento). Fará em seguida uma pausa de 2 semanas durante as quais não receberá a perfusão. O seu cateter de perfusão ficará sempre ligado a si ao longo de cada ciclo de tratamento.

BLINCYTO é habitualmente administrado em 2 ciclos de tratamento. Se responder ao tratamento com BLINCYTO após os 2 primeiros ciclos de tratamento, o seu médico pode decidir administrar-lhe até 3 ciclos adicionais de tratamento. O número de ciclos de tratamento e a dose que lhe serão administrados depende da forma como tolera e responde ao tratamento com BLINCYTO. O seu médico irá falar consigo sobre o tempo de duração do seu tratamento. O seu tratamento também poderá ser interrompido dependendo da forma como tolera BLINCYTO.

Recomenda-se que os primeiros 9 dias de tratamento sejam realizados num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico ou enfermeiro experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos. Se tem ou teve problemas neurológicos, é recomendado que os primeiros 14 dias de tratamento sejam feitos num hospital ou clínica. O seu médico irá falar consigo sobre se poderá continuar o tratamento em casa após a sua hospitalização inicial. O tratamento pode incluir uma substituição da bolsa realizada por um enfermeiro.

O seu médico determinará o momento de substituição da sua bolsa de perfusão de BLINCYTO, que pode variar entre uma troca diária a uma troca de 4 em 4 dias. A taxa de perfusão pode ser mais rápida ou mais lenta dependendo da frequência de substituição da bolsa.

O seu primeiro ciclo

Se o seu peso corporal for igual ou superior a 45 quilogramas, a dose inicial recomendada para o seu primeiro ciclo é de 9 microgramas por dia durante 1 semana. O seu médico pode decidir aumentar em seguida a dose para 28 microgramas por dia nas semanas 2, 3 e 4 do seu tratamento.

Se o seu peso corporal for inferior a 45 quilogramas, a dose inicial recomendada para o seu primeiro ciclo será baseada no seu peso e altura. O seu médico pode decidir aumentar em seguida a dose nas semanas 2, 3 e 4 do seu tratamento.

Os ciclos seguintes

Se o seu médico decidir que deve receber ciclos adicionais de BLINCYTO e se o seu peso corporal for igual ou superior a 45 quilogramas, a sua bomba será programada para perfusão de uma dose de 28 microgramas por dia.

Se o seu médico decidir que deve receber ciclos adicionais de BLINCYTO e se o seu peso corporal for inferior a 45 quilogramas, a sua bomba será programada para perfusão de uma dose baseada no seu peso e altura.

Medicamentos administrados antes de cada ciclo de BLINCYTO

Antes de iniciar o seu tratamento com BLINCYTO, ser-lhe-ão administrados outros medicamentos (pré-medicação) para ajudar a reduzir as reações relacionadas com a perfusão e outros efeitos secundários possíveis. Esses medicamentos podem incluir corticosteroides (p. ex. dexametasona).

Cateter de perfusão

Se tiver um cateter de perfusão, é muito importante manter limpa a zona em redor do cateter; caso contrário, poderá desenvolver uma infeção. O seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como tratar do local de inserção do cateter.

Bomba de perfusão e tubo de administração intravenosa

Não ajuste os reguladores na bomba, mesmo se houver um problema ou se o alarme da bomba tocar. Quaisquer alterações às definições da bomba podem dar origem a uma dose demasiado alta ou demasiado baixa.

Contacte o seu médico ou enfermeiro imediatamente se:

- houver um problema com a bomba ou se o alarme da bomba tocar
- a bolsa de perfusão ficar vazia antes da substituição prevista
- se a bomba de perfusão deixar de funcionar inesperadamente. Não tente reiniciar a bomba.

O seu médico ou enfermeiro irão aconselhá-lo sobre como gerir as suas atividades diárias com a bomba de perfusão. Contacte o seu médico ou enfermeiro se tiver alguma questão.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos secundários podem ser graves.

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum ou vários dos seguintes efeitos secundários:

- arrepios, tremores, febre, batimento cardíaco rápido, diminuição da pressão arterial, dores nos músculos, sensação de cansaço, tosse, dificuldade em respirar, confusão, vermelhidão, inchaço ou corrimento na zona afetada ou no local da linha de perfusão – estes podem ser sinais de uma infeção.
- eventos neurológicos: tremelico (ou tremor), confusão, perturbações das funções cerebrais (encefalopatia), dificuldade em falar (afasia), convulsão.
- febre, inchaço, arrepios, diminuição ou aumento da pressão arterial e líquido nos pulmões, que se podem agravar – estes podem ser sinais da chamada síndrome de libertação de citocinas.
- se tiver dor de estômago intensa e persistente, com ou sem náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sintomas de uma condição grave ou potencialmente fatal conhecida como pancreatite (inflamação do pâncreas).

O tratamento com BLINCYTO pode provocar uma diminuição dos níveis de determinados glóbulos brancos com ou sem febre associada (neutropenia febril ou neutropenia) ou pode conduzir a um aumento dos níveis de potássio, ácido úrico e fosfato no sangue e a uma diminuição dos níveis de cálcio no sangue (síndrome de lise tumoral). O seu médico irá realizar análises regulares ao seu sangue durante o tratamento com BLINCYTO.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeções no sangue incluindo bacteriana, fúngica, viral ou outros tipos de infeção
- diminuição dos níveis de determinados glóbulos brancos com ou sem febre associada [neutropenia (febril), leucopenia], diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos, diminuição dos níveis de plaquetas
- febre, inchaço, arrepios, diminuição ou aumento da pressão arterial e líquido nos pulmões, que se podem agravar (síndrome de libertação de citocinas)
- dificuldade em dormir
- dores de cabeça, tremelico (ou tremor)
- batimentos cardíacos rápidos (taquicardia)
- pressão arterial baixa
- tosse
- náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, dor abdominal
- erupção cutânea
- dor nas costas, dor nas extremidades
- febre (pirexia), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, que pode causar dificuldade ao engolir ou respirar (edema), arrepios
- valores baixos de anticorpos denominados “imunoglobulinas”, que ajudam o sistema imunitário a combater infeções (imunoglobulinas diminuídas)
- aumento dos níveis das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT)
- reações relacionadas com a perfusão podem incluir pieira, vermelhidão, inchaço da face, dificuldade em respirar, pressão arterial baixa, pressão arterial alta.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeção grave que pode causar falência dos órgãos, choque ou pode ser fatal (sépsis)
- infeção pulmonar (pneumonia)
- aumento das contagens de glóbulos brancos (leucocitose), diminuição dos níveis de alguns glóbulos brancos (linfopenia)
- reação alérgica
- complicações que ocorrem após o tratamento do cancro e que podem conduzir a um aumento dos níveis de potássio, ácido úrico e fosfato no sangue e a uma diminuição dos níveis de cálcio no sangue (síndrome de lise tumoral)
- confusão, desorientação

- perturbações da função cerebral (encefalopatia) tais como dificuldade em falar (afasia), formiguento na pele (parestesia), convulsão, dificuldade em pensar ou em processar os pensamentos, dificuldades de memória, dificuldade em controlar o movimento (ataxia)
- sonolência, dormência, tonturas
- problemas nos nervos que afetam a cabeça e o pescoço tais como perturbações visuais, pálpebras caídas e/ou músculos flácidos num lado da cara, dificuldade em ouvir ou problemas em engolir (lesões de nervo craniano)
- pieira ou dificuldade em respirar (dispneia), falta de ar (insuficiência respiratória)
- pressão arterial elevada (hipertensão)
- afrontamentos
- tosse com expectoração
- aumento dos valores de bilirrubina no sangue
- dor óssea
- dor torácica ou outra dor
- valores elevados de algumas enzimas incluindo enzimas no sangue
- aumento no seu peso

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- ativação excessiva de glóbulos brancos associados a inflamação (histiocitose hemofagocítica)
- gânglios linfáticos aumentados (linfadenopatia)
- febre, inchaço, arrepios, diminuição ou aumento da pressão arterial e líquido nos pulmões, que podem ser graves e podem ser fatais (tempestade de citocinas)
- um problema que causa a fuga de líquido dos pequenos vasos sanguíneos para o corpo (síndrome de transudação capilar)
- dificuldade em falar

Adicionalmente, os efeitos secundários registados com maior frequência em adolescentes e crianças incluem:

- diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos (anemia), diminuição dos níveis de plaquetas (trombocitopenia), diminuição dos níveis de determinados glóbulos brancos (leucopenia)
- febre (pirexia)
- reações relacionadas com a perfusão, que podem incluir inchaço da cara, pressão arterial baixa, pressão arterial alta (reação relacionada com a perfusão)
- aumento no seu peso
- pressão arterial elevada (hipertensão)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BLINCYTO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis fechados:

- Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).
- Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem de modo a proteger da luz.

Solução reconstituída (solução BLINCYTO):

- Quando refrigerado, a solução reconstituída tem de ser usada dentro de 24 horas. Em alternativa, conserve os frascos para injetáveis à temperatura ambiente (até 27°C) até 4 horas.

Solução diluída (bolsa de perfusão preparada):

Se a substituição da sua bolsa de perfusão for feita em casa:

- As bolsas de perfusão contendo a solução para perfusão BLINCYTO são entregues numa embalagem especial com sacos de refrigeração.
 - Não abrir a embalagem.
 - Conservar a embalagem à temperatura ambiente (até 27°C).
 - Não refrigerar nem congelar a embalagem.
- A embalagem será aberta pelo enfermeiro e as bolsas de perfusão serão conservadas num frigorífico até à perfusão.
- Quando refrigeradas, as bolsas de perfusão preparadas têm de ser utilizadas num prazo de 10 dias da preparação.
- Quando estiver à temperatura ambiente (até 27°C) a perfusão da solução será num prazo de 96 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BLINCYTO

- A substância ativa é o blinatumomab. Cada frasco para injetáveis com pó contém 38,5 microgramas de blinatumomab. A reconstituição com água para preparações injetáveis resulta numa concentração final de blinatumomab de 12,5 microgramas/ml.
- Os outros componentes do pó são ácido cítrico mono-hidratado (E330), trealose di-hidratada, cloridrato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio.
- A solução (estabilizadora) contém ácido cítrico mono-hidratado (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de BLINCYTO e conteúdo da embalagem

BLINCYTO é um pó para concentrado e solução para solução para perfusão.

Cada embalagem de BLINCYTO contém:

- 1 frasco para injetáveis de vidro com um pó branco a esbranquiçado.
- 1 frasco para injetáveis de vidro com uma solução transparente, incolor a ligeiramente amarela.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Baixos

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Baixos

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A solução para perfusão de BLINCYTO é administrada na forma de uma perfusão intravenosa contínua, com uma taxa de perfusão constante através de uma bomba de perfusão, ao longo de um período até 96 horas.

A dose diária recomendada depende do peso do doente. Os doentes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para os doentes com peso inferior a 45 kg a dose é calculada com base na área de superfície corporal (ASC).

Peso do doente	Ciclo 1			Ciclos seguintes	
	Dias 1-7	Dias 8-28	Dias 29-42	Dias 1-28	Dias 29-42
Igual ou superior a 45 kg (dose fixa)	9 mcg/dia por perfusão contínua	28 mcg/dia por perfusão contínua	Intervalo de 14 dias sem tratamento	28 mcg/dia por perfusão contínua	Intervalo de 14 dias sem tratamento
Inferior a 45 kg (Dose baseada na ASC)	5 mcg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 9 mcg/dia)	15 mcg/m ² /di a por perfusão contínua (não exceder 28 mcg/dia)		15 mcg/m ² /di a por perfusão contínua (não exceder 28 mcg/dia)	

O volume inicial (270 ml) é superior ao volume administrado ao doente (240 ml) para ter em consideração a lavagem do tubo de administração intravenosa e para assegurar que o doente recebe a dose completa de BLINCYTO.

Administre a solução de BLINCYTO de acordo com as instruções do rótulo farmacêutico constante na bolsa preparada, com uma das seguintes taxas de perfusão constantes:

- Taxa de perfusão de 10 ml/h ao longo de 24 horas
- Taxa de perfusão de 5 ml/h ao longo de 48 horas
- Taxa de perfusão de 3,3 ml/h ao longo de 72 horas
- Taxa de perfusão de 2,5 ml/h ao longo de 96 horas

A escolha do tempo de perfusão deve ser feita pelo médico tendo em conta a frequência de substituição da bolsa de perfusão. A dose terapêutica alvo administrada de BLINCYTO não sofre alterações.

Preparação assética

Tem de ser assegurado um manuseamento assético durante a preparação da perfusão. A preparação de BLINCYTO deve ser:

- realizada em condições asséticas por pessoal treinado de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que se refere à preparação assética de produtos para utilização parentérica.
- efetuada numa câmara de fluxo laminar ou câmara de segurança biológica usando as precauções normais de segurança no manuseamento de agentes intravenosos.

É muito importante seguir rigorosamente as instruções de preparação e administração apresentadas nesta secção a fim de minimizar os erros de medicação (incluindo subdosagem e sobredosagem).

Instruções especiais de apoio a uma preparação rigorosa

- A solução (estabilizadora) é fornecida na embalagem de BLINCYTO e é utilizada para revestir a bolsa de perfusão pré-cheia antes da adição da solução reconstituída de BLINCYTO. **Não use esta solução (estabilizadora) para a reconstituição do pó para concentrado de BLINCYTO.**
- O volume total da solução reconstituída e diluída de BLINCYTO será superior ao volume a administrar ao doente (240 ml). Este volume tem em consideração as perdas na linha de perfusão intravenosa e serve para garantir que o doente irá receber a dose completa de BLINCYTO.
- Quando preparar uma bolsa de perfusão, remova todo o ar da bolsa de perfusão. Isto é particularmente importante quando for utilizada uma bomba de perfusão para utilização em ambulatório.
- Utilize os volumes específicos indicados nas instruções de reconstituição e diluição abaixo, a fim de minimizar erros de cálculo.

Outras instruções

- BLINCYTO é compatível com bolsas/cassetes para bomba de perfusão em poliolefina, PVC sem dietilxilftalato (sem DEHP) ou etil-vinil-acetato (EVA).
- Especificações da bomba: A bomba de perfusão para a administração da solução para perfusão de BLINCYTO deve ser programável, possível de bloquear e estar equipada com um alarme. Não devem ser usadas bombas elastoméricas.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação da solução para perfusão

Para cada dose e tempo de perfusão são fornecidas instruções específicas de reconstituição e diluição. Verifique a dose prescrita e o tempo de perfusão de BLINCYTO e identifique a secção de preparação adequada na tabela apresentada abaixo. A tabela 1 fornece instruções para doentes com peso igual ou superior a 45 kg, ao passo que a tabela 2 e a tabela 3 fornecem instruções para doentes

com peso inferior a 45 kg. Siga os passos para a reconstituição de BLINCYTO e preparação da bolsa de perfusão indicados abaixo da tabela 3.

Tabela 1. Para doentes com peso igual ou superior a 45 kg: volumes de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), de solução (estabilizadora) e de BLINCYTO reconstituído a adicionar à bolsa de perfusão

Bolsa de perfusão pré-cheia contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)			250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)			5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão (horas)	Taxa de perfusão (ml/hora)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
9 mcg/dia	24	10	0,83 ml (1)
	48	5	1,7 ml (1)
	72	3,3	2,5 ml (1)
	96	2,5	3,3 ml (2)
28 mcg/dia	24	10	2,6 ml (1)
	48	5	5,2 ml (2)
	72	3,3	8 ml (3)
	96	2,5	10,7 ml (4)

Tabela 2. Para doentes com peso inferior a 45 kg: volumes de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), de solução (estabilizadora) e de BLINCYTO reconstituído a adicionar à bolsa de perfusão para uma dose de 5 mcg/m²/dia

Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)				250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)				5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	ASC (m ²)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
5 mcg/m ² /dia	24 horas	10 ml/hora	1,50 – 1,59	0,70 ml (1)
			1,40 – 1,49	0,66 ml (1)
			1,30 – 1,39	0,61 ml (1)
			1,20 – 1,29	0,56 ml (1)
			1,10 – 1,19	0,52 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,47 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,43 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,38 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,33 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,29 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,24 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,20 ml (1)
	48 horas	5 ml/hora	1,50 – 1,59	1,4 ml (1)
			1,40 – 1,49	1,3 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,2 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,1 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,0 ml (1)
			1,00 – 1,09	0,94 ml (1)
			0,90 – 0,99	0,85 ml (1)
			0,80 – 0,89	0,76 ml (1)
			0,70 – 0,79	0,67 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,57 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,48 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,39 ml (1)
	72 horas	3,3 ml/hora	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	96 horas	2,5 ml/hora	1,50 – 1,59	2,8 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,6 ml (1)
			1,30 – 1,39	2,4 ml (1)
			1,20 – 1,29	2,3 ml (1)
			1,10 – 1,19	2,1 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,9 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,7 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,5 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,3 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,2 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,97 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,78 ml (1)

Tabela 3. Para doentes com peso inferior a 45 kg: volumes de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), de solução (estabilizadora) e de BLINCYTO reconstituído a adicionar à bolsa de perfusão para uma dose de 15 mcg/m²/dia

Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)				250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)				5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	ASC (m ²)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
15 mcg/m²/dia	24 horas	10 ml/hora	1,50 – 1,59	2,1 ml (1)
			1,40 – 1,49	2,0 ml (1)
			1,30 – 1,39	1,8 ml (1)
			1,20 – 1,29	1,7 ml (1)
			1,10 – 1,19	1,6 ml (1)
			1,00 – 1,09	1,4 ml (1)
			0,90 – 0,99	1,3 ml (1)
			0,80 – 0,89	1,1 ml (1)
			0,70 – 0,79	1,00 ml (1)
			0,60 – 0,69	0,86 ml (1)
			0,50 – 0,59	0,72 ml (1)
			0,40 – 0,49	0,59 ml (1)
	48 horas	5 ml/hora	1,50 – 1,59	4,2 ml (2)
			1,40 – 1,49	3,9 ml (2)
			1,30 – 1,39	3,7 ml (2)
			1,20 – 1,29	3,4 ml (2)
			1,10 – 1,19	3,1 ml (2)
			1,00 – 1,09	2,8 ml (1)
			0,90 – 0,99	2,6 ml (1)
			0,80 – 0,89	2,3 ml (1)
			0,70 – 0,79	2,0 ml (1)
			0,60 – 0,69	1,7 ml (1)
			0,50 – 0,59	1,4 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,2 ml (1)
	72 horas	3,3 ml/hora	1,50 – 1,59	6,3 ml (3)
			1,40 – 1,49	5,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	5,5 ml (2)
			1,20 – 1,29	5,1 ml (2)
			1,10 – 1,19	4,7 ml (2)
			1,00 – 1,09	4,2 ml (2)
			0,90 – 0,99	3,8 ml (2)
			0,80 – 0,89	3,4 ml (2)
			0,70 – 0,79	3,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	2,6 ml (1)
			0,50 – 0,59	2,2 ml (1)
			0,40 – 0,49	1,8 ml (1)
	96 horas	2,5 ml/hora	1,50 – 1,59	8,4 ml (3)
			1,40 – 1,49	7,9 ml (3)
			1,30 – 1,39	7,3 ml (3)
			1,20 – 1,29	6,8 ml (3)
			1,10 – 1,19	6,2 ml (3)
			1,00 – 1,09	5,7 ml (3)
			0,90 – 0,99	5,1 ml (2)
			0,80 – 0,89	4,6 ml (2)
			0,70 – 0,79	4,0 ml (2)
			0,60 – 0,69	3,4 ml (2)
			0,50 – 0,59	2,9 ml (2)

Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial)				250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml)
Solução (estabilizadora)				5,5 ml
Dose	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão	ASC (m²)	BLINCYTO reconstituído (número de embalagens)
			0,40 – 0,49	2,3 ml (1)

Estes materiais também são necessários, mas **não estão** incluídos na embalagem

- Seringas descartáveis estéreis de utilização única
- Agulha(s) de calibre 21-23 (recomendado)
- Água para preparações injetáveis
- Bolsa de perfusão com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%);
 - A fim de minimizar o número de transferências assépticas, utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia de 250 ml. **Os cálculos da dose de BLINCYTO baseiam-se num volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
 - Utilize apenas bolsas de perfusão/cassetes para a bomba de perfusão em poliolefina, PVC sem dietilxilftalato (DEHP) ou etil-vinil-acetato (EVA).
- Tubo para administração intravenosa em poliolefina, PVC sem DEHP ou EVA com filtro integrado de 0,2 micrómetros, estéril, apirogénico e de baixa ligação às proteínas;
 - Assegure-se de que os tubos são compatíveis com a bomba de perfusão.

Reconstituição e preparação de BLINCYTO solução para perfusão utilizando uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assépticamente 5,5 ml de solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
3. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para preparações injetáveis. Direcione a água para preparações injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Misture suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. Não agitar.
 - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
 - A adição de água para preparações injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
5. Com uma seringa, transfira assépticamente a solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (consultar nas tabelas 1 a 3 o volume específico de BLINCYTO reconstituído). Misture cuidadosamente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micrómetros.
7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

Para instruções sobre a administração, ver secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento.

Modo de administração

Nota importante: Não irrigue a linha de perfusão ou o cateter intravenoso de BLINCYTO, especialmente durante a substituição de bolsas de perfusão. A irrigação durante a substituição de bolsas ou aquando da conclusão da perfusão pode resultar em dosagem excessiva e complicações daí decorrentes. Ao fazer a administração através de cateter venoso multilúmen, a perfusão de BLINCYTO deve ser administrada através de um lúmen exclusivo.

A solução para perfusão BLINCYTO é administrada na forma de uma perfusão intravenosa contínua, com uma taxa de perfusão constante através de uma bomba de perfusão, ao longo de um período até 96 horas.

A solução para perfusão BLINCYTO tem de ser administrada através de um tubo de administração intravenoso contendo um filtro integrado de 0,2 micrómetros, estéril, não pirogénico e com baixa capacidade de ligação às proteínas.

A bolsa de perfusão deve ser substituída pelo menos a cada 96 horas por um profissional de saúde, por motivos de esterilidade.

Condições de conservação e prazo de validade

Frascos fechados:

5 anos (2°C – 8°C)

Solução reconstituída:

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso durante 24 horas a temperaturas entre 2°C – 8°C ou durante 4 horas a temperaturas iguais ou inferiores a 27°C.

Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de reconstituição impedir o risco de contaminação microbiológica, a solução reconstituída deve ser diluída imediatamente. Se não for diluída imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída (bolsa de perfusão preparada)

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso durante 10 dias a temperaturas entre 2°C – 8°C ou 96 horas a temperaturas iguais ou inferiores a 27°C.

Do ponto de vista microbiológico, as bolsas de perfusão preparadas devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem utilizadas imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e esse tempo não deve ser superior a 24 horas a temperaturas entre 2°C – 8°C em situações normais, exceto se a diluição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.