

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, CD19 positivo, em recaída ou refratária. Os doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, devem ter insucesso terapêutico com, pelo menos, 2 inibidores de tirosina quinase (TKI) e não ter outras opções de tratamento.

BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo na primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) superior ou igual a 0,1%.

BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 mês 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.

BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 mês com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo, de alto risco, em primeira recaída como parte da terapêutica de consolidação (ver secção 4.2).

BLINCYTO é indicado como monoterapia enquanto parte da terapêutica de consolidação para o tratamento de doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo, recém-diagnosticada.

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. Os doentes tratados com BLINCYTO devem receber a Brochura Educacional para Doentes e Prestadores de Cuidados de Saúde e o Cartão para o Doente.

Para o tratamento da LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, 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.

Para o tratamento da LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, com DRM positiva, é recomendada a hospitalização do doente pelo menos nos primeiros 3 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias dos ciclos seguintes.

Para o tratamento da LLA de células B precursoras na fase de consolidação, é recomendada a hospitalização do doente nos primeiros 3 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 acontecimentos neurológicos.

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.

Posologia

LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária

Os doentes com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, 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 livre de tratamento de 14 dias (2 semanas).

Os doentes que conseguiram atingir remissão completa (RC/RCh*) 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 corporal (ver tabela 1). 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).

Tabela 1. Dose recomendada de BLINCYTO para LLA de células B precursoras em recaída ou refratária

| Peso corporal | 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 µg/dia por perfusão contínua | 28 µg/dia por perfusão contínua | Intervalo livre de tratamento de 14 dias | 28 µg/dia por perfusão contínua | Intervalo livre de tratamento de 14 dias |
| Inferior a 45 kg (Dose baseada na ASC) | 5 µg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 9 µg/dia) | 15 µg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 28 µg/dia) | | 15 µg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 28 µg/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). De seguida devem ser administrados 5 mg/m² de dexametasona por via oral ou intravenosa nos 30 minutos que antecedem o início 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).

LLA de células B precursoras com DRM positiva

Ao considerar a utilização de BLINCYTO como tratamento para a LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, com DRM positiva, é necessário confirmar numa análise válida a DRM quantificável (definida como $\geq 10^{-4}$) com uma sensibilidade mínima de 10^{-4} (ver secção 5.1). Os ensaios clínicos de DRM, independentemente da técnica escolhida, devem ser realizados por um laboratório qualificado, que esteja familiarizado com a técnica, e que cumpra diretrizes técnicas bem definidas.

Os doentes podem receber 1 ciclo de tratamento de indução seguido de até 3 ciclos adicionais de BLINCYTO para consolidação do tratamento. Um único ciclo de tratamento de indução ou consolidação de BLINCYTO corresponde a 28 dias (4 semanas) de perfusão intravenosa contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas) sem tratamento (42 dias no total). A maioria dos doentes que respondem a blinatumomab obtém uma resposta após 1 ciclo (ver secção 5.1). Assim, os potenciais benefícios e riscos associados ao tratamento contínuo em doentes que não apresentam melhorias hematológicas e/ou clínicas após 1 ciclo de tratamento devem ser avaliados pelo médico. Ver na tabela 2 a dose diária recomendada.

Tabela 2. Dose recomendada de BLINCYTO para doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva

| Peso corporal | Ciclo(s) de tratamento | |
|---|--|-------------------------------------|
| | Dias 1-28 | Dias 29-42 |
| Igual ou superior a 45 kg (dose fixa) | 28 µg/dia | Intervalo de 14 dias sem tratamento |
| Inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) | 15 µg/m ² /dia (não exceder 28 µg/dia) | Intervalo de 14 dias sem tratamento |

Pré-medicação e recomendações adicionais relacionadas com a medicação

Devem ser administrados 100 mg de prednisona por via intravenosa ou equivalente (p. ex., 16 mg de dexametasona) 1 hora antes do início de cada ciclo de tratamento com BLINCYTO.

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.

LLA de células B precursoras na fase de consolidação

BLINCYTO é administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua, com uma taxa de perfusão constante através de uma bomba de perfusão. Um único ciclo de tratamento corresponde a 28 dias (4 semanas) de perfusão contínua, seguido por intervalo de 14 dias (2 semanas) sem tratamento. Os doentes podem receber até 4 ciclos de BLINCYTO para consolidação do tratamento.

Ver na tabela 3 a dose diária recomendada por peso corporal para os adultos. 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 do doente (ASC).

Tabela 3. Dose recomendada de BLINCYTO para LLA de células B precursoras para os adultos, na fase de consolidação

| Peso corporal | Ciclos de consolidação (Ciclos 1.4) | |
|---|--|-------------------------------------|
| | Dias 1-28 | Dias 29-42 |
| Igual ou superior a 45 kg (dose fixa) | 28 µg/dia | Intervalo de 14 dias sem tratamento |
| Inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) | 15 µg/m ² /dia (não exceder 28 µg/dia) | Intervalo de 14 dias sem tratamento |

LLA de células B precursoras de alto risco, em primeira recaída

Os doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída podem receber 1 ciclo de tratamento com BLINCYTO após indução e 2 blocos de quimioterapia de consolidação. Um único ciclo de tratamento consiste em 28 dias (4 semanas) de perfusão contínua. Consulte a tabela 4 para a dose diária recomendada por peso corporal para doentes pediátricos.

Tabela 4. Dose recomendada de BLINCYTO para doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída após quimioterapia de indução

| Um ciclo de consolidação | Peso corporal igual ou superior a 45 kg (dose fixa) | Peso corporal inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) |
|--------------------------|--|---|
| Dias 1-28 | 28 µg/dia | 15 µg/m ² /dia (não exceder 28 µg/dia) |

Pré-medicação e recomendações adicionais relacionadas com a medicação

Em doentes adultos, devem ser administrados 20 mg de dexametasona por via intravenosa no prazo de 1 hora antes do início de cada ciclo de tratamento com BLINCYTO.

Em doentes pediátricos, devem ser administrados 5 mg/m² (não exceder 20 mg) de dexametasona antes da primeira dose de BLINCYTO no primeiro ciclo e ao reiniciar uma perfusão após uma interrupção de 4 ou mais horas no primeiro ciclo.

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

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 uma reação adversa 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 uma reação adversa 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 5 abaixo.

Tabela 5. Recomendações para tratamento de toxicidades (excluindo ICANS)

| 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 µg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 µg/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 µg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 µg/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 | Grau* | Ação para doentes com peso igual ou superior a 45 kg | Ação para doentes com peso inferior a 45 kg |
|--|--------------|--|---|
| Toxicidade neurológica (excluindo ICANS) | 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 µg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 µg/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 µg/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 µg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 µg/m ² /dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Se a toxicidade tiver ocorrido com uma dose de 5 µg/m ² /dia ou se demorar mais de 7 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO. |
| | 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 µg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 µg/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 µg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 µg/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 µg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 µg/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 µg/m ² /dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 µg/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.

Tabela 6. Recomendações para tratamento da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS)

| Grau ^a | Sintomas existentes ^b | Ações |
|-------------------|---|--|
| Grau 1 | Pontuação de ICE 7-9 ^c <i>Pontuação CAPD 1-8*</i> ou diminuição do nível da consciência ^d : desperta espontaneamente. | <p>Interromper BLINCYTO até resolução da ICANS. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente até 20 mg de dexametasona 1-3 horas antes de reiniciar o tratamento com blinatumomab.</p> <p>Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar consulta com um neurologista para avaliação adicional e tratamento.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia das convulsões.</p> <p><i>Ação para doentes ≥ 45 kg:</i> Considerar o tratamento com dexametasona até 8 mg/dose até 3 doses administradas ao longo de 24 horas.</p> <p><i>Ação para doentes < 45 kg:</i> Considerar o tratamento com dexametasona numa dose diária total até 0,2-0,4 mg/kg/dia (até um máximo de 24 mg/dia).</p> |

| Grau ^a | Sintomas existentes ^b | Ações |
|-------------------|---|--|
| Grau 2 | Pontuação de ICE 3-6 ^c <i>Pontuação CAPD 1-8*</i> ou diminuição do nível da consciência ^d : desperta ao som da voz. | <p>Interromper BLINCYTO.</p> <p>Administrar dexametasona:</p> <p><i>Para doentes ≥ 45 kg:</i> Administrar dexametasona 8 mg/dose até 3 doses/dia (máximo de 24 mg/dia) no máximo até 2 dias ou até resolução do acontecimento, o que ocorrer primeiro.</p> <p><i>Para doentes < 45 kg:</i> Administrar dexametasona numa dose diária total de, pelo menos, 0,2-0,4 mg/kg/dia (máximo de 24 mg por dia) administrada em 3 doses no máximo até 2 dias ou até resolução do acontecimento, o que ocorrer primeiro.</p> <p>Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar consulta com um neurologista e outros especialistas para avaliação adicional e tratamento.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia das convulsões.</p> <p><i>Ação para doentes ≥ 45 kg:</i> Interromper BLINCYTO até resolução da ICANS; em seguida, reiniciar o tratamento com 9 µg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 µg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente até 20 mg de dexametasona 1-3 horas antes de reiniciar o tratamento com blinatumomab.</p> <p><i>Ação para doentes < 45 kg:</i> Interromper BLINCYTO até resolução da ICANS; em seguida, reiniciar o tratamento com 5 µg/m²/dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 µg/m²/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente 5 mg/m² de dexametasona (dose máxima de 20 mg) 1-3 horas antes de reiniciar o tratamento com blinatumomab.</p> |

| Grau ^a | Sintomas existentes ^b | Ações |
|-------------------|---|--|
| Grau 3 | <p>Pontuação de ICE 0-2^c $CAPD \geq 9$ ou diminuição do nível da consciência^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> desperta apenas com estímulo tátil, <p>ou convulsões^d, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvam com intervenção, <p>ou pressão intracraniana aumentada:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema focal/local na neuroimagem^d | <p>Interromper BLINCYTO. Administrar dexametasona:</p> <p><i>Para doentes ≥ 45 kg:</i> Administrar dexametasona 8 mg/dose 3 doses/dia (máximo de 24 mg/dia) até resolução do acontecimento para grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado.</p> <p><i>Para doentes < 45 kg:</i> Administrar dexametasona numa dose diária total de, pelo menos, 0,2-0,4 mg/kg/dia (máximo de 24 mg por dia) até resolução do acontecimento para grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado.</p> <p>Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar consulta com um neurologista e outros especialistas para avaliação adicional e tratamento.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia das convulsões.</p> <p>Fornecer terapêutica de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.</p> <p><i>Ação para doentes ≥ 45 kg:</i> Interromper BLINCYTO até resolução da ICANS; em seguida, reiniciar o tratamento com 9 µg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 µg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente até 20 mg de dexametasona 1-3 horas antes de reiniciar o tratamento com blinatumomab. Se a toxicidade tiver ocorrido com uma dose de 9 µg/dia ou se demorar mais de 7 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.</p> <p><i>Ação para doentes < 45 kg:</i> Interromper BLINCYTO até resolução da ICANS; em seguida, reiniciar o tratamento com 5 µg/m²/dia de BLINCYTO. Aumentar até 15 µg/m²/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente 5 mg/m² de dexametasona (máximo de 20 mg/dia) 1-3 horas antes de reiniciar o tratamento com blinatumomab. Se a toxicidade tiver ocorrido com uma dose de 5 µg/m²/dia ou se demorar mais de 7 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.</p> <p><i>Ação para todos os doentes</i> Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO se ocorrer mais do que uma convulsão.</p> |

| Grau ^a | Sintomas existentes ^b | Ações |
|-------------------|---|---|
| Grau 4 | <p>Pontuação de ICE 0° <i>Impossível efetuar a CAPD*</i> ou diminuição do nível da consciência^d, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> não é possível despertar o doente ou são necessários estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para o despertar, ou estupor ou coma, <p>ou convulsões^d, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos), ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha basal entre as mesmas, <p>ou resultados motores^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, <p>ou pressão intracraniana aumentada/edema cerebral^d, com sinais/sintomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema cerebral difuso na neuroimagiologia, ou postura de descerebração ou decorticação, ou paralisia do nervo craniano VI, ou edema papilar, ou tríade de Cushing | <p>Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO. Administrar dexametasona:</p> <p><i>Para doentes ≥ 45 kg:</i> Administrar dexametasona 8 mg/dose 3 doses/dia até resolução do acontecimento para grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado. Em alternativa, considerar a administração de 1000 mg por dia de metilprednisolona por via intravenosa durante 3 dias; reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado.</p> <p><i>Para doentes < 45 kg:</i> Administrar dexametasona numa dose diária total de, pelo menos, 0,2-0,4 mg/kg/dia até resolução do acontecimento para grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado. Em alternativa, considerar a administração de 30 mg/kg/dia de metilprednisolona (máximo de 1000 mg/dia) por via intravenosa em doses divididas durante 3 dias; reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado.</p> <p>Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar consulta com um neurologista e outros especialistas para avaliação adicional e tratamento.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia das convulsões.</p> <p>Fornecer terapêutica de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.</p> |

Utilizar a pontuação de ICE (encefalopatia associada a células efetoras imunitárias) para doentes com idade ≥ 12 anos.

Utilizar a ferramenta CAPD (avaliação de Cornell de delirium pediátrico) para doentes com idade < 12 anos. Para obter informações sobre a avaliação CAPD, consultar Lee, et al, 2019.

^a Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) 2019 para ICANS.

^b O tratamento é determinado pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.

^c Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação de ICE, avaliar:

Orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); nomes (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para um relógio, caneta, botão = 3 pontos); seguir instruções (p. ex., "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e deite a língua de fora" = 1 ponto); escrita (capacidade para escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (ICANS de grau 4) = 0 pontos.

^d Não atribuível a qualquer outra causa.

^e Todas as referências à administração de dexametasona referem-se a dexametasona ou medicamentos equivalentes.

* As pontuações entre 1-8 podem representar ausência de comprometimento, ICANS de grau 1 ou grau 2 e têm de ser conjugadas com avaliação clínica.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (idade ≥ 65 anos), ver secção 5.1. A experiência de utilização de BLINCYTO em doentes com idade ≥ 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 experiência com BLINCYTO em crianças com < 1 ano de idade é limitada. Os dados atualmente disponíveis sobre crianças encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

BLINCYTO por via intravenosa.

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

Administre BLINCYTO 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 bomba deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e ter um alarme.

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 perfusão final de BLINCYTO preparada 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

Administre a solução de perfusão final de BLINCYTO preparada através de um tubo de administração intravenoso contendo um filtro integrado de 0,2 micrómetros, estéril, não pirogênico e com baixa capacidade de ligação às proteínas.

Nota importante: Não irrigue a linha de perfusão 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.

A escolha da duração da perfusão deve ser feita pelo médico tendo em conta a frequência de substituição da bolsa de perfusão e o peso do doente. 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

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Acontecimentos neurológicos, incluindo ICANS

Foram observados acontecimentos neurológicos, incluindo acontecimentos com um desfecho fatal. Os acontecimentos neurológicos de grau 3, incluindo ICANS, (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 acontecimento neurológico, o tempo mediano para o primeiro acontecimento ocorreu nas primeiras 2 semanas de tratamento e a maioria dos acontecimentos foi resolvida após interrupção do tratamento, e infrequentemente levaram à descontinuação do tratamento com BLINCYTO.

Os doentes idosos podem ser mais suscetíveis a acontecimentos 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 e problemas de memória) apresentaram um número mais elevado de acontecimentos neurológicos (tais como tremores, tonturas, estado confusional, encefalopatia e ataxia). Nestes doentes o tempo mediano até ao primeiro acontecimento neurológico ocorreu no primeiro ciclo de tratamento.

A experiência é limitada em doentes com antecedentes ou presença de patologias do SNC clinicamente relevantes (p. ex., epilepsia, convulsões, parestesia, afasia, acidente vascular cerebral, lesões cerebrais graves, demência, doença de Parkinson, doença cerebelar, síndrome cerebral orgânica e psicose) uma vez que estes doentes foram excluídos dos estudos clínicos. Existe a possibilidade de um

risco superior de acontecimentos neurológicos nesta população de doentes. Os possíveis benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados face ao risco de acontecimentos 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.

Os doentes com síndrome de Down podem ter um risco mais elevado de convulsões com o tratamento com BLINCYTO; considere uma profilaxia de convulsões antes de iniciar BLINCYTO nestes doentes.

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 acontecimentos neurológicos, incluindo ICANS (p. ex., teste escrito, que pode fazer parte de uma avaliação neurológica abrangente). O tratamento destes sinais e sintomas até resolução pode requerer a interrupção temporária ou descontinuação permanente de BLINCYTO e/ou tratamento com corticosteroides (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 ≥ 4) em doentes tratados com BLINCYTO (ver secção 4.8).

Reações adversas graves que podem ser sinais e sintomas de SLC incluíram pirexia, astenia, cefaleias, hipotensão, aumento da bilirrubina total, e náuseas; raramente, estes acontecimentos 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 acontecimentos.

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 acontecimentos 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 acontecimentos 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 acontecimentos 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 acontecimentos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação permanente de BLINCYTO (ver secção 4.2).

Pancreatite

Em doentes tratados com BLINCYTO em estudos 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 sistêmicas 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 acontecimentos suspeitos, considerar consulta com um neurologista, uma RMI cerebral e análises ao líquido cefalorraquidiano (LCR), ver secção 4.8.

Recaída com CD19 negativo

Foi notificada LLA de células B precursoras, CD19 negativo, em doentes em recaída tratados com BLINCYTO. Deve ser prestada especial atenção à avaliação da expressão de CD19 na altura dos exames à medula óssea.

Alteração da linhagem de LLA para leucemia mieloide aguda (LMA)

A alteração da linhagem de LLA para LMA foi raramente notificada em doentes em recaída tratados com BLINCYTO, incluindo os doentes sem anomalias imunofenotípicas e/ou citogenéticas no diagnóstico inicial. Todos os doentes em recaída devem ser monitorizados quanto à presença de LMA.

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 do que 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 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

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos

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

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.

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 de 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 acontecimentos 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 acontecimentos 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 = 1045).

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com blinatumomab incluem: infeções (22,6%), acontecimentos neurológicos (12,2%), neutropenia/neutropenia febril (9,1%), síndrome de libertação de citocinas (2,7%) e síndrome de lise tumoral (0,8%).

As reações adversas mais frequentes foram: pirexia (70,8%), infeções – agente patogénico não especificado (41,4%), reações relacionadas com a perfusão (33,4%), cefaleias (32,7%), náuseas (23,9%), anemia (23,3%), trombocitopenia (21,6%), edema (21,4%), neutropenia (20,8%), neutropenia febril (20,4%), diarreia (19,7%), vômito (19,0%), erupção cutânea (18,0%), enzima hepática aumentada (17,2%), tosse (15,0%), doenças infecciosas causadas por bactérias (14,1%), tremor (14,1%), síndrome de libertação de citocinas (13,8%), leucopenia (13,8%), obstipação (13,5%), imunoglobulinas diminuídas (13,4%), doenças infecciosas causadas por vírus (13,3%), hipotensão (13,0%), dorsalgia (12,5%), arrepios (11,7%), dor abdominal (10,6%), taquicardia (10,6%), insónia (10,4%), dor nas extremidades (10,1%) e doenças infecciosas causadas por fungos (9,6%).

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 = 1045). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo 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 (≥ 1/1000 a < 1/100) |
|---|--|---|---|
| Infeções e infestações | Infeções bacterianas ^{a, b} Infeções virais ^{a, b} Infeções – agente patogénico não especificado ^{a, b} | Sépsis Pneumonia Infeções fúngicas ^{a, b} | |
| 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 ¹⁸ | Estado confusional ¹⁸ Desorientação ¹⁸ | |

| Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA | Muito frequentes (≥ 1/10) | Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100) |
|---|--|--|---|
| Doenças do sistema nervoso ^a | Cefaleia ¹⁸ Tremor ¹⁸ | Encefalopatia ¹⁸ Afasia ¹⁸ Parestesia ¹⁸ Convulsão ¹⁸ Alteração cognitiva ¹⁸ Deficiência de memória Tonturas ¹⁸ Sonolência ¹⁸ Hipostesia ¹⁸ Lesão de nervo craniano ^b Ataxia ¹⁸ Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS) | Alterações da fala ¹⁸ |
| 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 Sibilo | 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 23.0).

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, taquicardia, taquicardia auricular e taquicardia ventricular.

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, erupção pruriginosa, erupção no local do cateter, erupção pustulosa, erupção genital, erupção papulosa e erupção vesiculosa.

¹² Pirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia.

¹³ Edema inclui edema na medula óssea, edema periorbitário, edema palpebral, edema ocular, edema labial, edema facial, edema localizado, edema generalizado, edema, edema periférico, edema no local de perfusão, rim edematoso, edema escrotal, edema genital, edema pulmonar, edema laríngeo, angioedema, edema circumural e linfoedema.

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, prova da função hepática aumentada e transaminases aumentadas.

¹⁶ Imunoglobulinas diminuídas inclui imunoglobulina G no sangue diminuída, imunoglobulina A no sangue diminuída, imunoglobulina M 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 facial e erupção eritematosa.

¹⁸ Os acontecimentos podem representar ICANS.

Descrição de reações adversas selecionadas

Acontecimentos neurológicos, incluindo ICANS

No estudo clínico aleatorizado de fase III (n = 267) e no estudo de braço único de fase II (n = 189) em doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária, tratados com BLINCYTO, 66,0% dos doentes experienciaram uma ou mais reações adversas neurológicas (incluindo perturbações do foro psiquiátrico), envolvendo principalmente o SNC. 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 acontecimentos neurológicos (80,5%) foi clinicamente reversível e resolveu-se após a interrupção do tratamento com BLINCYTO. O tempo mediano até ao primeiro acontecimento ocorreu nas 2 primeiras semanas de tratamento. Um caso fatal de encefalopatia foi notificado num estudo clínico anterior de fase II, de braço único.

Foram notificados acontecimentos neurológicos em 62,2% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária (n = 45). Foram notificados acontecimentos neurológicos graves e de grau ≥ 3 em 13,3% cada em doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária.

Foram notificados acontecimentos neurológicos em 71,5% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva (n = 137), 22,6% dos doentes apresentou acontecimentos graves. Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 16,1% e 2,2% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva.

Foram notificados acontecimentos neurológicos em 61,2% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado intercalado com quimioterapia (n = 147). Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 28,6% e 2,0% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação.

Foram notificadas ICANS, incluindo ICANS de grau 3 e superior, em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização. As manifestações clínicas mais frequentes de ICANS foram estado confusional, afasia, desorientação, estado de consciência alterado, disartria, encefalopatia, convulsão, mudanças do estado mental, sonolência e disgrafia.

O tempo observado até ao aparecimento de ICANS variou entre 0 e 299 dias, sendo que a maioria das ICANS ocorreu nas primeiras três semanas.

Para informações sobre o tratamento clínico dos acontecimentos neurológicos e da ICANS, ver secção 4.2.

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)] em adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária. Os doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária, 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 .

Foram notificadas infeções em 34,7% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado intercalado com quimioterapia (n = 147). Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 28,6% e 10,2% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação.

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) e no estudo de braço único de fase II (n = 189) em doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária, tratados com BLINCYTO, 14,7% dos doentes experienciaram SLC. Foram notificadas reações graves de SLC em 2,4% dos doentes, com um tempo mediano de 2 dias até ao aparecimento dos sintomas.

Foi notificada síndrome de libertação de citocinas em 8,9% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária (n = 45), 2,2% dos doentes apresentou acontecimentos graves. Não foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 ou ≥ 4 .

A síndrome de libertação de citocinas foi notificada em 2,9% dos doentes com LLA de células B precursoras com DRM positiva (n = 137). Foram notificados acontecimentos de grau 3 e acontecimentos graves em 1,5% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva; não foram notificados acontecimentos de grau ≥ 4 .

Foi notificada síndrome de libertação de citocinas em 15,6% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado intercalado com quimioterapia (n = 147). Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 4,1% e 0,7% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação.

Foi observada síndrome de transudação capilar em 1 doente no estudo clínico de fase II em doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária, e em 1 doente no estudo clínico de fase II em doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva. Não foi observada síndrome de transudação capilar em doentes adultos no estudo de fase II em doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária. Foi notificada síndrome de transudação capilar em 1 doente (0,7%) com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado intercalado com quimioterapia (n = 147); o acontecimento foi de grau 3.

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) e no estudo de braço único de fase II (n = 189) em doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária, tratados com BLINCYTO, 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 acontecimento, foi de 4 dias a contar do início do tratamento com BLINCYTO.

Foram notificados acontecimentos de aumento das enzimas hepáticas em 17,8% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária (n = 45), 2,2% dos doentes apresentou acontecimentos graves. Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 13,3% e 6,7% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária.

Foram notificados acontecimentos de aumento das enzimas hepáticas em 12,4% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva (n = 137). Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 8,0% e 4,4% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva.

Foram notificados acontecimentos de aumento das enzimas hepáticas em 15,6% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação em que BLINCYTO foi administrado intercalado com quimioterapia (n = 147). Foram notificados acontecimentos de grau ≥ 3 e de grau ≥ 4 , respetivamente, em 8,8% e 2,7% dos doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, na fase de consolidação.

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 estudos clínicos ou na fase pós-comercialização, foi notificada pancreatite, fatal ou que coloca a vida em risco. O tempo mediano para aparecimento de um acontecimento 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 reações adversas 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

A segurança e eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo e em recaída ou refratária, em dois estudos sem ocultação: um estudo de braço único de fase I/II (MT103-205) e um estudo aleatorizado e controlado de fase III (20120215).

O estudo MT103-205 foi um estudo de titulação/avaliação de dose em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, num estudo de fase I/II de titulação/avaliação de dose de braço único (MT103-205), no qual 70 doentes, com idades dos 7 meses aos 17 anos, foram tratados com o regime posológico recomendado.

As reações adversas graves notificadas 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 das reações adversas foram semelhantes em diferentes subgrupos pediátricos (género, idade e região geográfica).

Numa dose superior à dose recomendada no estudo MT103-205, 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.

BLINCYTO foi também avaliado em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída num estudo de fase III aleatorizado, controlado, sem ocultação (20120215), no qual 54 doentes, com idades de 1 a 18 anos, foram tratados com o regime posológico recomendado para LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída. O perfil de segurança de BLINCYTO no estudo 20120215 é consistente com o da população pediátrica estudada com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária.

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 acontecimentos neurológicos graves como as perturbações cognitivas, a encefalopatia e a confusão.

Os doentes idosos com LLA com DRM positiva, tratados com BLINCYTO, podem ter um risco aumentado de hipogamaglobulinemia comparativamente com doentes mais jovens. Recomenda-se a monitorização dos valores de imunoglobulina em doentes idosos durante o tratamento com BLINCYTO.

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 2% tiveram resultados positivos para anticorpos anti-blinatumomab. Entre os doentes que desenvolveram anticorpos anti-blinatumomab, a maioria apresentou 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.

A formação de anticorpos anti-blinatumomab pode afetar a farmacocinética de BLINCYTO.

No geral, a totalidade da evidência clínica apoia a conclusão de que os anticorpos anti-blinatumomab não são sugestivos de qualquer impacto clínico na segurança ou eficácia de BLINCYTO.

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 anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX07.

Mecanismo de ação

Blinatumomab é uma molécula biespecífica 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 antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerígenas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas de antígeno 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 indetetáveis durante o tratamento com doses $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ ou $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dia}$. 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 $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ e $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ 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 2 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

LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária

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 tratamento padrão de quimioterapia, foram avaliadas num estudo de fase III aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico (TOWER). 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 quimioterapia padrão 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 7).

Tabela 7. Características demográficas e de base no estudo de fase III (TOWER)

| Características | BLINCYTO (n = 271) | Quimioterapia padrão (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 | 164 (60,5) | 80 (59,7) |
| 0 | 114 (42,1) | 65 (48,5) |
| 1 | 91 (33,6) | 43 (32,1) |
| ≥ 2 | 66 (24,3) | 26 (19,4) |
| TCEH alogénico prévio | 94 (34,7) | 46 (34,3) |

| Características | BLINCYTO (n = 271) | Quimioterapia padrão (n = 134) |
|---|-----------------------|-----------------------------------|
| 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

BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi 9 µg/dia na semana 1 e, em seguida, 28 µg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 µg/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 reações adversas. Dos 267 doentes tratados com BLINCYTO, o número médio de ciclos de tratamento completados foi 2,0; dos 109 doentes tratados com quimioterapia padrão, 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 quimioterapia padrão, 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 tratamento padrão (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 tratamento padrão; 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 tratamento padrão. Os resultados de eficácia de outros objetivos de eficácia chave no ensaio são apresentados na tabela 8.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global

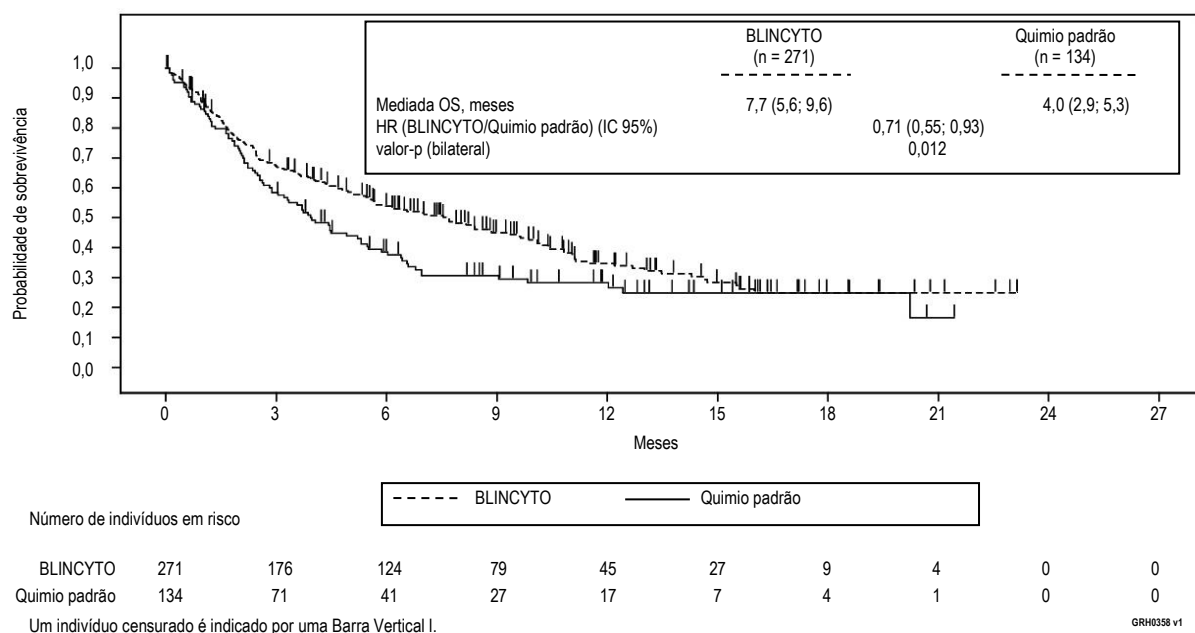


Tabela 8. Resultados de eficácia em doentes com idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária (TOWER)

| | BLINCYTO (n = 271) | Quimioterapia padrão (n = 134) |
|---|---------------------------|-----------------------------------|
| Remissão completa (RC) | | |
| RC ^a /RCh ^{*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 acontecimentos^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 acontecimento [IC 95%] | | |
| RC | 8,3 (5,7; 10,7) | 7,8 (2,2; 19,0) |
| RC/RCh [*] /RCi | 7,3 (5,8; 9,9) | 4,6 (1,8; 19,0) |
| Resposta de DRM^e por RC/RCh[*]/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 de DRM - Tempo mediano até ao acontecimento [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/RCh [*] /RCi) | 50 (42,0) | 18 (54,5) |

| | BLINCYTO (n = 271) | Quimioterapia padrão (n = 134) |
|--|-----------------------------------|---|
| Tempo até TCEH alogénico de todos os doentes transplantados Tempo mediano até ao acontecimento [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/RCh*/RCi Tempo mediano até ao acontecimento [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] $> 1000/\text{microlitros}$).

^b A RCh* (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 $> 1000/\text{microlitros}$).

^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/RCh*/RCi ou morte, a que ocorrer primeiro. Os doentes que não atinjam a RC/RCh*/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 de DRM (doença residual mínima) foi definida como DRM por PCR ou citometria de fluxo $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Doentes que atingiram a RC/RCh*/RCi e tinham uma avaliação pós-basal de DRM 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 com o tratamento padrão, BLINCYTO adiou, 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* tratamento padrão: 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 sem ocultação, multicêntrico e com um único grupo de tratamento que incluiu 189 doentes (MT103-211). 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 $\mu\text{g}/\text{dia}$ na semana 1 e, em seguida, 28 $\mu\text{g}/\text{dia}$ nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 $\mu\text{g}/\text{dia}$ 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 reações adversas. 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 ≥ 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/RCh*) nos 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e um dos 189 doentes (42,9%) atingiram RC/RCh* nos primeiros 2 ciclos de tratamento, tendo a maioria das respostas (64 de 81) ocorrido num ciclo de tratamento. Na população idosa (idade ≥ 65 anos) 11 dos 25 doentes (44,0%) atingiram RC/RCh* 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/RCh* induzida por BLINCYTO (ver tabela 9).

Tabela 9. Resultados de eficácia em doentes com idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária (MT103-211)

| | n (%) (n = 189) | IC 95% |
|---|----------------------------------|-------------------|
| Remissão completa (RC) ¹ /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh*) ² | 81 (42,9%) | [35,7% – 50,2%] |
| RC | 63 (33,3%) | [26,7% – 40,5%] |
| RCh* | 18 (9,5%) | [5,7% – 14,6%] |
| Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos ³ | 17 (9,0%) | [5,3% – 14,0%] |
| Remissão parcial ⁴ | 5 (2,6%) | [0,9% – 6,1%] |
| Sobrevivência livre de recaída ⁵ para RC/RCh* | 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 $> 100\,000/\text{microlitros}$ e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $> 1000/\text{microlitros}$].

² A RCh* 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 $> 50\,000/\text{microlitros}$ e CAN $> 500/\text{microlitros}$].

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 $\leq 50\,000/\text{microlitro}$ e/ou CAN $\leq 500/\text{microlitro}$.

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

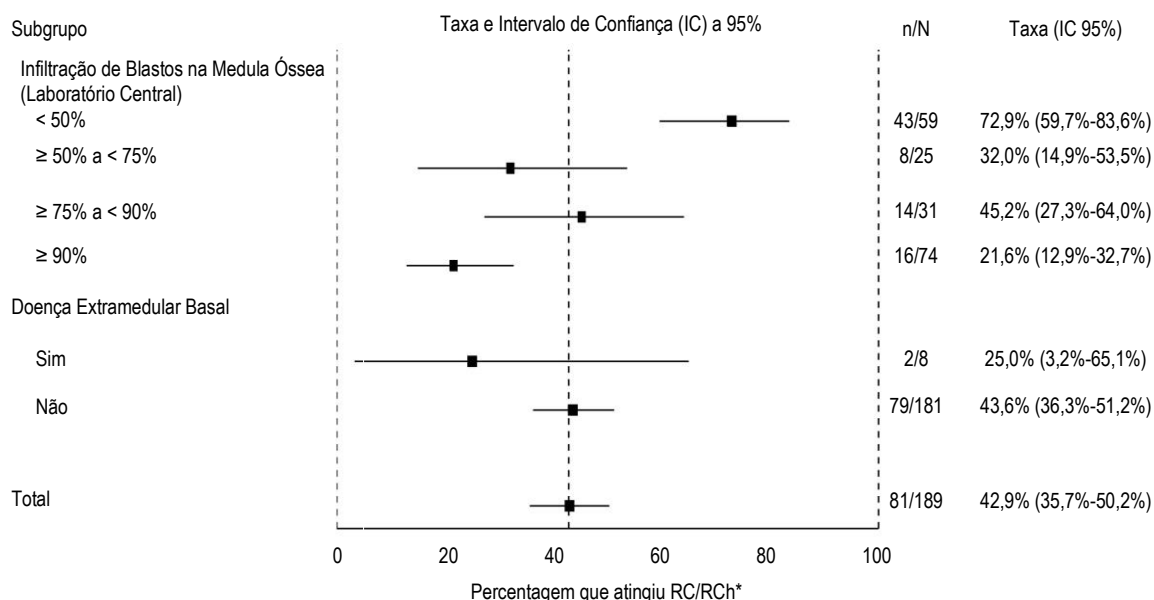
Numa análise exploratória pré-definida, 60 dos 73 doentes avaliáveis com RC/RCh* (82,2%) apresentavam igualmente respostas de doença residual mínima (definida como doença residual mínima por PCR $< 1 \times 10^{-4}$).

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/RCh* de 21,6% (IC 95%: 12,9 - 32,7) (ver figura 2). Os doentes com baixa carga tumoral ($< 50\%$) responderam melhor ao tratamento com BLINCYTO apresentando uma taxa de RC/RCh* de 72,9% (IC 95%: 59,7 - 83,6).

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



n = número de doentes que atingiram RC/RCh* nos 2 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 de fase II, 88,9% (8/9) dos doentes com primeira recaída tardia, tal como definido nos estudos individuais, atingiram RC/RCh* dentro dos primeiros 2 ciclos de tratamento com 62,5% (6/9) a atingir resposta de 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 95%: 3,1 – não estimável).

No estudo de fase III aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico (TOWER), 70% (7/10) dos doentes pós-transplante em primeira recaída tardia, tratados com BLINCYTO comparativamente com 20% (1/5) tratados com quimioterapia padrão atingiram RC/RCh* nos 2 primeiros ciclos de tratamento. Cinquenta por cento (5/10) em comparação com 0% (0/5) atingiram resposta de DRM e 20% (2/10) em comparação com 40% (2/5) receberam um TCEH alogénico após o tratamento. A OS mediana foi 15,6 meses (IC 95%: 5,5 – não estimável) para o grupo BLINCYTO e 5,3 meses (IC 95%: 1,1 – não estimável) para o grupo de quimioterapia padrão.

LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária, em doentes adultos

A segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas num estudo de fase II sem ocultação, multicêntrico e de braço único (ALCANTARA). Os doentes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratários a, pelo menos, 1 inibidor de tirosina quinase (TKI) de segunda geração ou posterior; OU eram intolerantes a TKI de segunda geração e intolerantes ou refratários a mesilato de imatinibe.

BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 µg/dia na semana 1 e, em seguida, 28 µg/dia nas 3 semanas restantes. A dose de 28 µg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos seguintes a partir do dia 1 de cada ciclo. Era possível ajustes de dose em caso de reações adversas. A população tratada incluiu 45 doentes que receberam, pelo menos, uma perfusão de BLINCYTO; o número médio de ciclos de tratamento foi 2,2 (ver características demográficas e de base dos doentes na tabela 10).

Tabela 10. Características demográficas e de base no estudo de fase II (ALCANTARA)

| Características | BLINCYTO (n = 45) |
|--|----------------------|
| Idade | |
| Mediana, anos (mín; máx) | 55 (23; 78) |
| Média, anos (DP) | 52,8 (15) |
| ≥ 65 anos e < 75 anos, n (%) | 10 (22,2) |
| ≥ 75 anos, n (%) | 2 (4,4) |
| Masculino, n (%) | 24 (53,3) |
| Raça, n (%) | |
| Asiática | 1 (2,2) |
| Negra (ou afro-americana) | 3 (6,7) |
| Outra | 2 (4,4) |
| Caucasiana | 39 (86,7) |
| Histórico da doença, n (%) | |
| Tratamento com TKI prévio ^a | |
| 1 | 7 (15,6) |
| 2 | 21 (46,7) |
| ≥ 3 | 17 (37,8) |
| Terapêutica de resgate prévia | 31 (61,9) |
| TCEH alogénico prévio ^b | 20 (44,4) |
| Blastos na medula óssea ^c , n (%) | |
| ≥ 50% a < 75% | 6 (13,3) |
| ≥ 75% | 28 (62,2) |

^a Número de doentes que falhou tratamento com ponatinib = 23 (51,1%)

^b TCEH alogénico = transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas

^c avaliação central

O endpoint primário foi a taxa de RC/RCh* após 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Dezas seis dos 45 (35,6%) doentes alcançou RC/RCh* durante os primeiros 2 ciclos de tratamento. Dos 16 doentes com RC/RCh* nos primeiros 2 ciclos, 12 de 14 (85,7%) doentes com RC e 2 de 2 (100%) doentes com RCh* também alcançaram uma resposta de DRM completa (ver tabela 11).

Dois doentes atingiram RC durante os ciclos subsequentes, resultando numa RC cumulativa de 35,6% (16 de 45; IC 95%: 21,9 – 51,2). Cinco dos 16 (31,3%) doentes receberam um TCEH alogénico durante a RC/RCh* induzida com BLINCYTO.

Tabela 11. Resultados de eficácia em doentes com idade ≥ 18 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossoma Filadélfia positivo, em recaída ou refratária (ALCANTARA)

| | n = 45 |
|--|------------------------|
| Remissão completa (RC) ^a /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh*) ^b , n (%) [IC 95%] | 16 (35,6) [21,9; 51,2] |
| RC | 14 (31,1) [18,2; 46,6] |
| RCh* | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| RCi ^c (sem RC), n (%) [IC 95%] | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |

| | n = 45 |
|--|-----------------------------------|
| Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos (sem RCi) ^d , n (%) [IC 95%] | 3 (6,7) [1,4; 18,3] |
| Remissão parcial ^e , n (%) [IC 95%] | 2 (4,4) [0,5; 15,1] |
| Resposta de DRM completa ^f , n (%) [IC 95%] | 18 (40,0) [25,7; 55,7] |
| Sobrevivência livre de recaída ^g para RC/RCh* mediana [IC 95%] | 6,7 meses (4,4; NE ^h) |
| Sobrevivência global mediana [IC 95%] | 7,1 meses (5,6; NE ^h) |

^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) $> 1000/\text{microlitros}$].

^b A RCh* 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 $> 50\ 000/\text{microlitros}$ 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 $> 1000/\text{microlitros}$).

^d 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 $\leq 50\ 000/\text{microlitro}$ e/ou CAN $\leq 500/\text{microlitro}$.

^e 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.

^f A resposta de DRM completa foi definida como ausência de DRM detetável confirmada numa análise com uma sensibilidade mínima de 10^{-4} .

^g Recaída foi definida como recaída hematológica (blastos na medula óssea superior a 5% após RC) ou recaída extramedular.

^h NE = não estimável.

Os doentes com a maior carga tumoral, medida como a percentagem de blastos de base na medula óssea ($\geq 50\%$), mantiveram uma resposta clinicamente significativa com uma taxa de RC/RCh* de 26,5% (IC 95%: 12,9 – 44,4). Os doentes com carga tumoral baixa ($< 50\%$) responderam melhor ao tratamento com BLINCYTO apresentando uma taxa de RC/RCh* de 63,6% (IC 95%: 30,8 – 89,1). No caso dos doentes com contagens dos glóbulos brancos periféricas elevadas ($\geq 3,0 \times 10^9/\text{l}$), a taxa de resposta foi de 27,3% (IC 95%: 10,7 – 50,2), enquanto a percentagem de resposta dos doentes com menor contagem de glóbulos brancos ($< 3,0 \times 10^9/\text{l}$) foi de 43,5% (IC 95%: 23,2 – 65,5).

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliáveis (por ex., estado da mutação, número de TKI prévios, estado de TCEH prévio e recaída sem TCEH prévio) foram, de um modo geral, consistentes com os resultados na população global. Os doentes com mutação T315I, outras mutações ou outras anomalias citogenéticas responderam com uma taxa semelhante à daqueles que não tinham essas mutações ou anomalias.

LLA de células B precursoras com DRM positiva

A segurança e eficácia de BLINCYTO em doentes adultos com LLA de células B precursoras com DRM positiva foram avaliadas num estudo de fase II sem ocultação, multicêntrico, de braço único (BLAST). Os doentes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos sem TCEH anterior, tinham recebido pelo menos 3 esquemas convencionais de terapêutica de indução para a LLA, estavam em remissão hematológica completa (definida como $< 5\%$ de blastos na medula óssea, contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1000/\text{microlitros}$, plaquetas $\geq 50\ 000/\text{microlitros}$ e nível de hemoglobina $\geq 9\ \text{g/dl}$) e tinham falência molecular ou recaída molecular (definidas como DRM $\geq 10^{-3}$), ver tabela 12. O estado da DRM no *screening* foi determinado através de aspiração da medula óssea usando citometria de fluxo ou reação de polimerase em cadeia (PCR) com uma sensibilidade mínima de 10^{-4} com base em avaliações realizadas a nível local. Subsequentemente, um laboratório central confirmou os valores de DRM através de PCR. A interpretação final dos resultados de DRM cumpriu as orientações do EuroMRD.

Tabela 12. Características demográficas e de base no estudo de DRM (BLAST)

| Características | BLINCYTO (n = 116) |
|--|-----------------------|
| Idade | |
| Mediana, anos (mín; máx) | 45 (18; 76) |
| Média, anos (DP) | 44,6 (16,4) |
| ≥ 65 anos, n (%) | 15 (12,9) |
| Masculino, n (%) | 68 (58,6) |
| Raça, n (%) | |
| Asiática | 1 (0,9) |
| Outra (várias) | 1 (0,9) |
| Caucasiana | 102 (87,9) |
| Desconhecida | 12 (10,3) |
| Histórico de recaída, n (%) | |
| Doentes na 1. ^a RC | 75 (64,7) |
| Doentes na 2. ^a RC | 39 (33,6) |
| Doentes na 3. ^a RC | 2 (1,7) |
| Valor de DRM de base*, n (%) | |
| ≥ 10 ⁻¹ e < 1 | 9 (7,8) |
| ≥ 10 ⁻² e < 10 ⁻¹ | 45 (38,8) |
| ≥ 10 ⁻³ e < 10 ⁻² | 52 (44,8) |
| < 10 ⁻³ | 3 (2,6) |
| Abaixo do limite inferior de quantificação | 5 (4,3) |
| Desconhecido | 2 (1,7) |

* Avaliado centralmente numa análise com uma sensibilidade mínima de 10⁻⁴

BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. Os doentes receberam BLINCYTO a uma dose constante de 15 µg/m²/dia (equivalente à dose recomendada de 28 µg/dia) em todos os ciclos de tratamento. Os doentes receberam um máximo de 4 ciclos de tratamento. Era possível um ajuste da dose em caso de reações adversas. A população tratada incluía 116 doentes que receberam, pelo menos, uma perfusão de BLINCYTO; o número médio de ciclos de tratamento por doente foi 1,8 (intervalo: 1 a 4).

O *endpoint* primário foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta de DRM completa com um ciclo de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e oito em 113 (77,9%) dos doentes avaliáveis atingiram uma resposta de DRM completa após um ciclo de tratamento; ver tabela 13. Dois doentes atingiram uma resposta de DRM completa com 1 ciclo adicional de BLINCYTO. As taxas de resposta de DRM por subgrupos de idade e de valor de DRM de base foram consistentes com os resultados na população global. A sobrevivência livre de recaída em doentes com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo aos 18 meses, censurado no TCEH ou quimioterapia pós-BLINCYTO, foi de 54% (33%, 70%). A sobrevivência livre de recaída aos 18 meses, não censurado no TCEH ou quimioterapia pós-BLINCYTO, foi de 53% (44%, 62%).

Tabela 13. Resultados de eficácia em doentes com idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras com DRM positiva (BLAST)

| | |
|---|--|
| Resposta de DRM completa ^a , n/N (%), [IC 95%] | 88/113 ^b (77,9) [69,1-85,1] |
| ≥ 65 anos de idade | 12/15 (80,0) [51,9-95,7] |
| Doentes na 1. ^a RC | 60/73 (82,2) [71,5-90,2] |
| Doentes na 2. ^a RC | 27/38 (71,1) [54,1-84,6] |
| Doentes na 3. ^a RC | 1/2 (50,0) [1,3-98,7] |
| Duração da resposta de DRM completa [IC 95%] | 17,3 meses [12,6-23,3] |

^a A resposta de DRM completa foi definida como ausência de DRM detetável confirmada numa análise com uma sensibilidade mínima de 10^{-4} .

^b Cento e treze doentes (97,4%; 113/116) foram incluídos no grupo de análise integral do *endpoint* primário.

LLA de células B precursoras na fase de consolidação

A eficácia de BLINCYTO na fase de consolidação do tratamento da LLA de células B precursoras em doentes adultos e pediátricos foi avaliada no estudo E1910 e no estudo 20120215. Os resultados de eficácia do estudo E1910 são descritos abaixo e os estudos em doentes pediátricos e jovens adultos são descritos na secção relativa à população pediátrica.

No estudo E1910 (20129152), a segurança e eficácia de BLINCYTO foram avaliadas num estudo aleatorizado e controlado de fase III, em doentes adultos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, recém-diagnosticada. Os doentes elegíveis receberam quimioterapia de indução. Após a indução, os doentes em remissão hematológica completa (RC) ou RC com recuperação incompleta das contagens de células no sangue periférico (RCi) continuaram no estudo e receberam quimioterapia de intensificação. Após a terapêutica de intensificação, 286 doentes foram aleatorizados ou atribuídos para receber BLINCYTO intercalado com quimioterapia de consolidação (n = 152) ou quimioterapia de consolidação convencional apenas (n = 134). Os regimes de quimioterapia utilizados no estudo E1910 foram baseados no protocolo UKALL12/ECOG2993. Cada braço recebeu terapêutica de manutenção com uma duração total de tratamento de 2,5 anos após o início da intensificação. A aleatorização foi estratificada por estado da DRM (negatividade da DRM definida como $< 1 \times 10^{-4}$), idade (< 55 anos *versus* ≥ 55 anos), estado do CD20, utilização de rituximab e intenção de receber transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) alogénico.

O tratamento do estudo no braço de BLINCYTO consistiu em 4 ciclos de blinatumomab e 4 ciclos de quimioterapia na seguinte sequência. Incluiu 2 ciclos de BLINCYTO (cada ciclo consistiu em 28 µg/dia de BLINCYTO administrado como perfusão intravenosa contínua durante 28 dias, com um intervalo de 14 dias sem tratamento entre os ciclos), seguidos de 3 ciclos de quimioterapia de consolidação, um terceiro ciclo de BLINCYTO seguido de um ciclo adicional de quimioterapia de consolidação e, em seguida, um quarto ciclo de BLINCYTO. Numa análise *post hoc* em doentes que não receberam TCEH, observou-se uma OS numericamente superior em doentes que receberam 4 ciclos *vs.* 1-2 ciclos de BLINCYTO na consolidação em primeira linha. Os doentes receberam uma média de 3,04 ciclos de BLINCYTO. Se um doente prosseguisse para o TCEH alogénico, era fortemente encorajado que os doentes aleatorizados para blinatumomab recebessem ambos os ciclos de terapêutica com blinatumomab antes de prosseguirem para o TCEH alogénico. O braço de tratamento padrão do estudo consistiu em 4 ciclos de quimioterapia de consolidação. Os doentes em cada braço receberam o mesmo número de ciclos e doses de quimioterapia de consolidação. Os doentes que foram aleatorizados para o braço de tratamento padrão podiam prosseguir diretamente para o TCEH alogénico ou para a quimioterapia de consolidação.

Os dados demográficos e as características de base foram semelhantes entre os braços de tratamento. As informações sobre os dados demográficos e as características de base são fornecidas na tabela 14.

Tabela 14. Dados demográficos e características (E1910)

| Características | Braço de BLINCYTO (n = 152) | | Braço de tratamento padrão ^a (n = 134) | |
|---|--------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|
| | DRM positiva (n = 40) | DRM negativa (n = 112) | DRM positiva (n = 22) | DRM negativa (n = 112) |
| Idade | | | | |
| Mediana, anos (mín; máx) | 49,6 (30; 69) | | 50,2 (30; 70) | |
| Masculino, n (%) | 69 (45,4) | | 70 (52,2) | |
| Raça, n (%) | | | | |
| Indígena Americana ou nativa do Alasca | 2 (1,3) | | 1 (0,7) | |
| Asiática | 4 (2,6) | | 2 (1,5) | |
| Negra (ou afro-americana) | 12 (7,9) | | 5 (3,7) | |
| Hispanica (ou latina) | 21 (13,8) | | 15 (11,2) | |
| Nativa do Havai ou de outra ilha do Pacífico | 1 (0,7) | | 0 (0,0) | |
| Caucasiana | 117 (77,0) | | 110 (82,1) | |
| Recebeu um TCEH alogénico ^b , n (%) | 37 (24,3) | | 28 (20,9) | |
| Número médio de ciclos de BLINCYTO em doentes que receberam TCEH ^b alogénico, n (ciclos) | 15 (1,93) | 22 (1,95) | | |
| Número médio de ciclos de BLINCYTO em doentes que não receberam TCEH ^b alogénico, n (ciclos) | 21 (2,90) | 89 (3,30) | | |

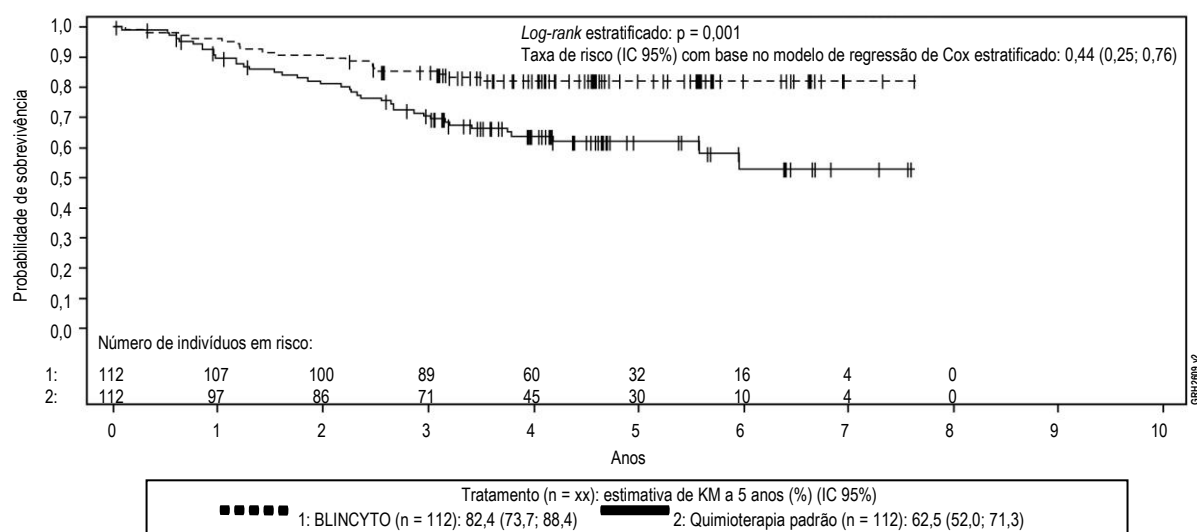
^a Padrão = tratamento padrão.

^b TCEH alogénico = transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência global (OS) em doentes com DRM negativa. Os *endpoints* secundários incluíram a sobrevivência livre de recaída (RFS) em doentes com DRM negativa, a OS e RFS em doentes com DRM positiva.

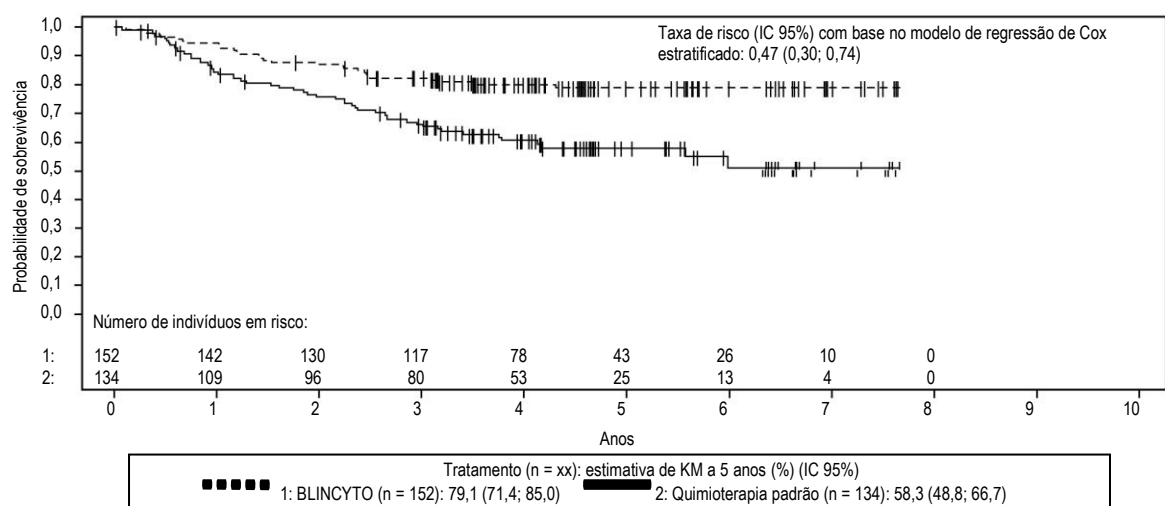
O estudo demonstrou uma melhoria da OS e RFS. As taxas de risco estratificadas e as estimativas de Kaplan-Meier para OS e RFS em doentes com DRM negativa, DRM positiva e todos os doentes combinados, independentemente do estado da DRM, são apresentadas na tabela 15. O gráfico de Kaplan-Meier para a OS em doentes com DRM negativa é apresentado na figura 3. O gráfico de Kaplan-Meier para a OS em todos os doentes combinados, independentemente do estado da MRD, é apresentado na figura 4.

Figura 3. Kaplan-Meier para a sobrevivência global em doentes com DRM negativa na aleatorização (antes do início da consolidação) (E1910)



Padrão = tratamento padrão, KM = Kaplan-Meier, IC = intervalo de confiança, n = número de doentes no grupo de análise, Censura indicada por barra vertical.

Figura 4. Kaplan-Meier para a sobrevivência global combinando doentes com DRM positiva e DRM negativa na aleatorização (antes do início da consolidação) (E1910)



Padrão = tratamento padrão, KM = Kaplan-Meier, IC = intervalo de confiança, n = número de doentes no grupo de análise, Censura indicada por barra vertical.

Tabela 15. Sobrevida global e sobrevida livre de recaída em doentes com DRM negativa e DRM positiva (E1910)

| | Braço de BLINCYTO | Braço de tratamento padrão |
|--|----------------------|-------------------------------|
| DRM negativa | | |
| Número de doentes | 112 | 112 |
| Mediana do tempo de seguimento (anos) ^{a, b} | 4,5 | 4,5 |
| Sobrevivência global | | |
| Estimativa de Kaplan-Meier a 5 anos (%) [IC 95%] | 82,4 [73,7; 88,4] | 62,5 [52,0; 71,3] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^c | 0,44 [0,25; 0,76] | |
| valor-p | 0,003 | |
| Sobrevivência livre de recaída | | |
| Estimativa de Kaplan-Meier a 5 anos (%) [IC 95%] | 77,0 [67,8; 83,8] | 60,5 [50,1; 69,4] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^d | 0,53 [0,32; 0,88] | |
| DRM positiva | | |
| Número de doentes | 40 | 22 |
| Mediana do tempo de seguimento (anos) ^{e, b} | 4,6 | 5,0 |
| Sobrevivência global | | |
| Estimativa de Kaplan-Meier a 5 anos (%) [IC 95%] | 70,1 [52,0; 82,5] | 37,8 [17,8; 57,7] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^f | 0,40 [0,14; 1,12] | |
| Sobrevivência livre de recaída | | |
| Estimativa de Kaplan-Meier a 5 anos (%) [IC 95%] | 71,8 [54,8; 83,3] | 39,4 [19,3; 59,0] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^g | 0,37 [0,13; 1,03] | |
| Combinação de DRM negativa e DRM positiva | | |
| Número de doentes | 152 | 134 |
| Mediana do tempo de seguimento (anos) ^{a, b, e} | 4,5 | 4,5 |
| Sobrevivência global | | |
| Estimativa de Kaplan-Meier a 5 anos (%) [IC 95%] | 79,1 [71,4; 85,0] | 58,3 [48,8; 66,7] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^f | 0,47 [0,30; 0,74] | |
| Sobrevivência livre de recaída | | |
| Estimativa de Kaplan-Meier a 5 anos (%) [IC 95%] | 75,6 [67,8; 81,8] | 57,2 [47,9; 65,4] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^g | 0,53 [0,35; 0,81] | |

O grupo de análise integral inclui todos os doentes aleatorizados ou atribuídos que são avaliados centralmente como DRM negativos ou DRM positivos após a quimioterapia de indução e intensificação. IC = intervalo de confiança. A sobrevida livre de recaída (RFS) é calculada a partir do momento da aleatorização ou registo até à recaída ou morte por qualquer causa. A sobrevida global (OS) é calculada a partir do momento da aleatorização ou registo até à morte por qualquer causa.

DRM positiva definida como valor de DRM $\geq 1 \times 10^{-4}$ e DRM negativa definida como valor de DRM $< 1 \times 10^{-4}$.

^a Os anos são calculados como dias desde a data da aleatorização até à data do acontecimento/censura, divididos por 365,25.

^b O tempo até à censura mede o tempo de seguimento calculado invertendo o indicador de estado de censura e acontecimentos.

^c As estimativas da taxa de risco são obtidas a partir de um modelo de regressão de Cox estratificado. Uma taxa de risco < 1,0 indica uma taxa de mortalidade média mais baixa e uma sobrevivência mais longa para os doentes no braço de BLINCYTO em relação aos doentes no braço de tratamento padrão.

^d As estimativas da taxa de risco são obtidas a partir de um modelo de regressão de Cox estratificado. Uma taxa de risco < 1,0 indica uma taxa média de acontecimentos mais baixa e uma sobrevivência livre de recaída mais longa para os doentes no braço de BLINCYTO em relação aos doentes no braço de tratamento padrão.

^e Os anos são calculados como dias desde a data de aleatorização ou registo até à data do acontecimento/censura, divididos por 365,25.

^f As estimativas da taxa de risco são obtidas a partir de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado. Uma taxa de risco < 1,0 indica uma taxa de mortalidade média mais baixa e uma sobrevivência mais longa para os doentes no braço de BLINCYTO em relação aos doentes no braço de tratamento padrão.

^g As estimativas da taxa de risco são obtidas a partir de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado. Uma taxa de risco < 1,0 indica uma taxa média de acontecimentos mais baixa e uma sobrevivência livre de recaída mais longa para os doentes no braço de BLINCYTO em relação aos doentes no braço de tratamento padrão.

População pediátrica

A segurança e eficácia de BLINCYTO foram estabelecidas em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária em dois estudos sem ocultação: um estudo de braço único de fase I/II (MT103-205) e um estudo aleatorizado e controlado de fase III (20120215).

A segurança e eficácia de BLINCYTO, comparadas com as de quimioterapia de consolidação padrão, foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado, sem ocultação e multicêntrico (20120215). Os doentes elegíveis tinham idades entre os 28 dias e os 18 anos com LLA de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, de alto risco, em primeira recaída e tinham < 25% de blastos na medula óssea. Os doentes de alto risco foram definidos de acordo com os critérios IntReALL. Os doentes com patologia do SNC clinicamente relevante que necessitassem de tratamento (p. ex., epilepsia instável) ou com evidência de envolvimento atual do SNC pela LLA foram excluídos do estudo. Os doentes foram incluídos e aleatorizados após indução e 2 esquemas de quimioterapia de consolidação.

Os doentes foram aleatorizados de 1:1 para receber BLINCYTO ou um terceiro esquema de quimioterapia de consolidação padrão (consolidação 3 de alto risco, HC3). Os doentes no braço de BLINCYTO receberam um ciclo de BLINCYTO na forma de perfusão intravenosa contínua a 15 µg/m²/dia durante 4 semanas (a dose diária máxima não podia exceder 28 µg/dia). Era possível ajustes de dose em caso de reações adversas. A aleatorização foi estratificada por idade (< 1 ano, 1 a 9 anos e > 9 anos), o estado da medula óssea foi determinado no final do segundo esquema de quimioterapia de consolidação e o estado da DRM foi determinado no final da indução (blastos < 5% com valor de DRM < 10⁻³, blastos < 5% com valor de DRM ≥ 10⁻³ e blastos ≥ 5% e < 25%). As características demográficas e de base foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento (ver tabela 16). Nenhum dos doentes tinha TCEH anterior.

Tabela 16. Características demográficas e de base no estudo 20120215

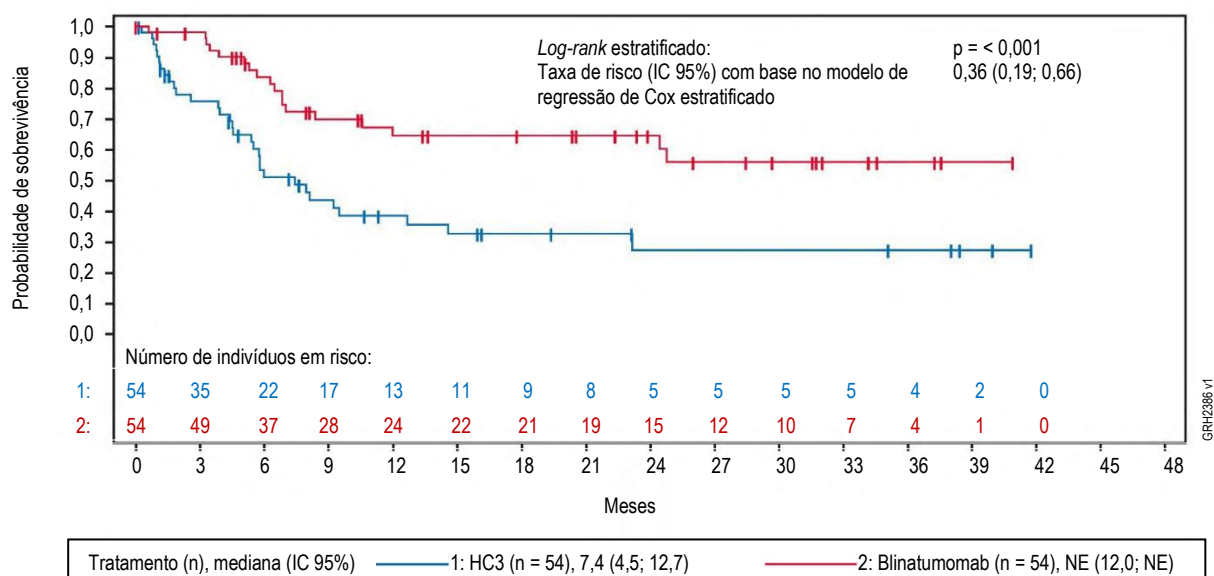
| Características | BLINCYTO (n = 54) | Quimioterapia padrão (n = 54) |
|-------------------------|------------------------------|--|
| Idade, n (%) | | |
| < 1 ano | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 1 a 9 anos | 39 (72,2) | 38 (70,4) |
| ≥ 10 a 18 anos | 15 (27,8) | 16 (29,6) |
| Masculino, n (%) | 30 (55,6) | 22 (40,7) |

| Características | BLINCYTO (n = 54) | Quimioterapia padrão (n = 54) |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Raça, n (%) | | |
| Indígena americana ou nativa do Alasca | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Asiática | 1 (1,9) | 3 (5,6) |
| Negra (ou afro-americana) | 0 (0,0) | 3 (5,6) |
| Nativa do Havai ou de outra ilha do Pacífico | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Outra | 3 (5,6) | 5 (9,3) |
| Caucasiana | 50 (92,6) | 43 (79,6) |
| Ocorrência e tipo de qualquer mutação genética, n (%) | | |
| Não | 34 (63,0) | 29 (53,7) |
| Sim | 20 (37,0) | 25 (46,3) |
| Hiperdiploidia | 6 (11,1) | 6 (11,1) |
| Hipodiploidia | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| t(v;11q23)/rearranjo do MLL | 0 (0,0) | 4 (7,4) |
| t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 | 2 (3,7) | 3 (5,6) |
| t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1 | 2 (3,7) | 2 (3,7) |
| t(5;14)(q31;q32)/IL3-IGH | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Outra | 9 (16,7) | 10 (18,5) |
| Doença extramedular em recaída, n (%) | | |
| Não | 44 (81,5) | 40 (74,1) |
| Sim | 10 (18,5) | 14 (25,9) |
| Citomorfologia, n (%) | | |
| Blastos < 5% | 54 (100,0) | 51 (94,4) |
| Blastos ≥ 5% e < 25% | 0 (0,0) | 2 (3,7) |
| Blastos ≥ 25% | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Não avaliável | 0 (0,0) | 1 (1,9) |
| Valor de DRM por PCR, n (%) | | |
| ≥ 10 ⁻⁴ | 10 (18,5) | 13 (24,1) |
| < 10 ⁻⁴ | 20 (37,0) | 22 (40,7) |
| Tempo desde o primeiro diagnóstico até à recaída (mês), n (%) | | |
| < 18 meses | 19 (35,2) | 22 (40,7) |
| ≥ 18 meses e ≤ 30 meses | 32 (59,3) | 28 (51,9) |
| > 30 meses | 3 (5,6) | 4 (7,4) |

n = número de doentes no grupo de análise; n = número de doentes com dados observados; DRM = doença residual mínima; PCR = reação de polimerase em cadeia.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de acontecimentos (EFS). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da EFS para doentes tratados com BLINCYTO comparativamente com quimioterapia de consolidação padrão. Os efeitos do tratamento nos subgrupos (p. ex., idade, carga tumoral/estado da DRM, tempo desde o primeiro diagnóstico até à recaída) foram, de um modo geral, consistentes com os resultados na população global. Ver na figura 5 e na tabela 17 os resultados de eficácia da análise primária do estudo 20120215.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de acontecimentos



IC = intervalo de confiança, HC3 = consolidação 3 de alto risco, N = número de doentes no grupo de análise, NE = não avaliável.

Tabela 17. Resultados de eficácia em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída (20120215)

| | BLINCYTO (n = 54) | Quimioterapia Padrão (n = 54) |
|--|--|----------------------------------|
| Sobrevivência livre de acontecimentos ^a | | |
| Eventos (%) | 18 (33,3) | 31 (57,4) |
| Mediana, meses [IC 95%] | NE ^b [12,0; NE ^b] | 7,4 [4,5; 12,7] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^c | 0,36 [0,19; 0,66] | |
| valor-p ^d | < 0,001 | |
| Sobrevivência global | | |
| Número de mortes (%) | 8 (14,8) | 16 (29,6) |
| Estimativa a 36 meses (%) [IC 95%] | 81,1 [65,5; 90,2] | 55,8 [36,9; 71,0] |
| Taxa de risco [IC 95%] ^{c,d} | 0,43 [0,18; 1,01] | |
| valor-p ^{e,f} | 0,047 | |
| Resposta de DRM ^g | | |
| Número de resposta de DRM, n1/n2 ^h (%) | 44/49 (89,8) | 26/48 (54,2) |
| [IC 95%] | [77,8; 96,6] | [39,2; 68,6] |
| valor-p ^{f,i} | < 0,001 | |

Nota: Resultados de eficácia da análise primária (data de cut-off a 17 de julho de 2019).

^a O tempo de EFS foi calculado a partir da data de aleatorização até à data de recaída ou carga tumoral $\geq 5\%$ e $< 25\%$ de blastos após ter alcançado uma remissão completa (RC), falha em alcançar uma RC no fim do tratamento, doença maligna secundária ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

^b NE = não estimável.

^c Com base no modelo de Cox estratificado.

^d A taxa de risco atualizada para OS (data de cut-off a 14 de setembro de 2020) foi de 0,33 (IC 95%: 0,15 a 0,72).

^e O valor-p foi calculado utilizando um teste *log-rank* estratificado.

^f Endpoint não formalmente testado. O valor-p não foi ajustado para multiplicidade.

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

^h n1: número de doentes que atingiram uma resposta de DRM após terem uma avaliação de DRM basal $\geq 10^{-4}$ ou $< 10^{-4}$; n2: número de doentes avaliados.

ⁱ O valor-p foi calculado utilizando o teste Cochran Mantel Haenszel.

A mediana do tempo de seguimento global da EFS foi de 51,9 meses (IC 95%: 47,2; 62,1). Em doentes que receberam a quimioterapia de consolidação (HC3), a estimativa de Kaplan-Meier da EFS a 5 anos foi de 27,6% (IC 95%: 16,2; 40,3) em comparação com 57,8% (IC 95%: 42,5; 70,4) em doentes que receberam BLINCYTO, e a taxa de risco (IC 95%) foi de 0,35 (0,20; 0,61).

A mediana do tempo de seguimento da OS foi de 55,2 meses para a população geral e foi semelhante entre os grupos de tratamento. A estimativa de Kaplan-Meier da OS a 5 anos foi de 41,4% (IC 95%: 26,3 a 55,9) no braço de quimioterapia (HC3) e de 78,4% (IC 95%: 64,2 a 87,4) no braço de BLINCYTO, e a taxa de risco (IC 95%) foi de 0,33 (0,16; 0,66). O tempo mediano até transplante foi de 1,7 meses (intervalo: 1 a 4 meses) no braço de HC3 e de 1,9 meses (intervalo: 1 a 3 meses) no braço de BLINCYTO.

Uma incidência numericamente mais elevada de TCEH alogénico após o período basal foi comunicada no grupo de BLINCYTO em comparação com o braço de HC3; 82,5% dos doentes (47 de 57) no braço de HC3 e 94,4% dos doentes (51 de 54) no braço de BLINCYTO. No braço de HC3, 39 dos 57 doentes (68,4%) receberam um transplante enquanto estavam em remissão completa, ao passo que 51 dos 54 doentes (94,4%) no braço de BLINCYTO receberam um transplante enquanto estavam em remissão completa.

Aos 100 dias após o transplante, as taxas de mortalidade atingiram 3,9% (IC 95%: 1,0 a 14,8) no braço de BLINCYTO e 5,1% (IC 95%: 1,3 a 19,0) no braço de quimioterapia (HC3). O tempo mediano de Kaplan-Meier até à morte foi de 1558,0 dias no braço de HC3 (IC 95%: 431,0 dias a NE) e não foi atingido no braço de blinatumomab (IC 95%: NE, NE).

A segurança e eficácia de BLINCYTO também 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) (MT103-205). 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$. A dose recomendada para as fases de expansão farmacocinética (FC) e eficácia do estudo foi determinada em 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos dias 1-7 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos dias 8-28 para o ciclo 1, e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ nos dias 1-28 para os ciclos seguintes. Era possível um ajuste da dose em caso de reações adversas. 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/RCh* 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 RCh*. Onze dos 20 doentes (55%) que atingiram RC/RCh* receberam um TCEH alogénico. A RC/RCh* para doentes com idade inferior a 2 anos foi 40,0% (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 25,0% (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/RCh*, 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 reações adversas observado em lactentes foi semelhante ao observado na população pediátrica global. Ver na tabela 18 os resultados de eficácia.

Tabela 18. Resultados de eficácia em doentes com idade < 18 anos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária (MT103-205)

| | n = 70 |
|---|------------------------------|
| RC ^a /RCh ^{*b} , n (%) [IC 95%] | 20 (28,6%) [18,4% – 40,6%] |
| RC, n (%) [IC 95%] | 11 (15,7%) [8,1% – 26,4%] |
| RCh [*] , n (%) [IC 95%] | 9 (12,9%) [6,1% – 23,0%] |
| Resposta de DRM completa para RC/RCh ^{*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] |
| RCh [*] , n1/n2 ^d (%) [IC 95%] | 5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3] |
| Sobrevivência livre de recaída ^e para RC/RCh [*] mediana [IC 95%] | 6,8 meses [2,2 a 12,0 meses] |
| Sobrevivência global mediana [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 $> 100\ 000/\text{microlitro}$ e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] $> 1000/\text{microlitro}$) e nenhuma recaída num período de 28 dias.

^b A RCh^{*} 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 $> 50\ 000/\text{microlitro}$ e CAN $> 500/\text{microlitro}$) e nenhuma recaída num período de 28 dias.

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

^d n1: número de doentes que alcançaram uma resposta de 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/RCh^{*} sem dados de DRM foi considerado como não tendo resposta de DRM.

^e Recaída 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/RCh^{*} (sem utilização de agentes antileucémicos anterior ao TCEH).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de blinatumomab é linear num intervalo de doses entre 5 e 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ (aproximadamente equivalente a 9-162 $\mu\text{g}/\text{dia}$) 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 $\mu\text{g}/\text{dia}$ e 28 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para o tratamento da LLA em recaída ou refratária, a C_{ss} média (DP) foi de 228 (356) pg/ml e 616 (537) pg/ml, respetivamente. A farmacocinética de blinatumomab em doentes com LLA de células B precursoras com DRM positiva era semelhante à de doentes com LLA em recaída ou refratária. A farmacocinética de blinatumomab na fase de consolidação em adultos com LLA de células B precursoras, incluindo doentes com LLA recém diagnosticada e LLA em primeira recaída, era semelhante à de doentes adultos com LLA em recaída ou refratária.

Distribuição

O volume estimado de distribuição médio (DP) baseado na fase final (V_z) foi de 5,27 (4,37) l após perfusão intravenosa contínua de blinatumomab.

Biotransformação

A via metabólica de blinatumomab não foi caracterizada. Tal como acontece com outras proteínas terapêuticas, espera-se que 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 3,10 (2,94) l/hora. A semivida média (DP) foi de 2,20 (1,34) horas. Nas doses clínicas testadas, foram excretadas quantidades negligenciáveis de blinatumomab através da urina.

Populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de blinatumomab com base na idade, sexo, raça, etnia, estado do cromossoma Filadélfia ou compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq limite superior do normal [LSN] e AST $>$ LSN ou bilirrubina total $>$ 1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) ou moderado (bilirrubina total $>$ $1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST). A área de superfície corporal ($0,4$ a $2,9$ m²) influencia a farmacocinética de blinatumomab, apoiando a dose baseada na ASC em doentes com peso $<$ 45 kg.

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 de blinatumomab cerca de 2 vezes superior nos doentes com disfunção renal moderada em comparação com os doentes com função renal normal. Contudo, dado que foi identificada uma grande variabilidade entre doentes [coeficiente de variação (CV%) até 98,4%] e os valores de depuração em doentes com compromisso renal encontravam-se essencialmente no intervalo observado para os doentes com função renal normal, não se espera que a função renal tenha um impacto clinicamente significativo nos resultados clínicos. Não foi estudado o efeito do compromisso renal grave na farmacocinética de blinatumomab.

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos utilizando blinatumomab em doentes com compromisso hepático. O efeito do compromisso hepático na depuração de blinatumomab foi avaliado através de uma análise farmacocinética populacional em doentes com disfunção hepática ligeira e moderada, em comparação com a função hepática normal, utilizando os critérios definidos pelo *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na depuração de blinatumomab entre os doentes com disfunção hepática ligeira e moderada e os doentes com função normal. Não foi estudado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética de blinatumomab.

População pediátrica

A farmacocinética de blinatumomab é linear num intervalo de doses entre 5 e 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ em doentes pediátricos. Nas doses recomendadas de 5 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ para o tratamento da LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, a média (DP) dos valores de concentração em estado estacionário (C_{ss}) foi 162 (179) e 533 (392) pg/ml, respetivamente. O volume estimado de distribuição médio (DP) (V_z), a depuração (CL) e a semivida terminal ($t_{1/2,z}$) foram 4,14 (3,32) l/m², 1,65 (1,62) l/h/m² e 2,14 (1,44) horas, respetivamente.

A farmacocinética de blinatumomab na fase de consolidação em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, incluindo doentes com LLA de células B precursoras em primeira recaída, foi semelhante à dos doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária.

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 (E433)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solução (estabilizadora)

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Cloridrato de lisina
Polissorbato 80 (E433)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode 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 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).

Outras instruções

- BLINCYTO é compatível com bolsas/cassetes para bomba de perfusão em poliolefina, PVC sem dietilexilftalato (sem DEHP) ou etil-vinil-acetato (EVA).
- No final da perfusão, qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação da solução para perfusão

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.

Reconstitua BLINCYTO com água para preparações injetáveis. Não reconstitua os frascos para injetáveis de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).

Para preparar o tubo de administração intravenosa, utilize apenas a solução na bolsa contendo a solução para perfusão de BLINCYTO preparada FINAL. Não prepare a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Reconstituição de BLINCYTO

1. Determine o número de frascos para injetáveis de BLINCYTO necessários para uma dose e a duração da perfusão.
2. 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 as paredes do frasco para injetáveis de BLINCYTO e não diretamente para o pó liofilizado.
 - **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 µg/ml.
3. Misture suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma.
 - **Não agitar.**
4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de preparar a bolsa de 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.**

Preparação da bolsa de perfusão de BLINCYTO

Verifique a dose prescrita e a duração da perfusão para cada bolsa de perfusão de BLINCYTO. Para minimizar erros, **utilize os volumes específicos descritos nas tabelas 19 e 20 para preparar a bolsa de perfusão de BLINCYTO.**

- *Tabela 19 para doentes com peso igual ou superior a 45 kg*
 - *Tabela 20 para doentes com peso inferior a 45 kg*
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).
 3. Com uma seringa, transfira asseticamente o volume necessário da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml

(0,9%) e a solução (estabilizadora). Misture cuidadosamente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma.

- Consulte na tabela 19 o volume específico de BLINCYTO reconstituído para doentes com peso igual ou superior a 45 kg.
 - Consulte na tabela 20 o volume específico de BLINCYTO reconstituído para doentes com peso inferior a 45 kg (dose baseada na ASC).
 - Rejeite o frasco para injetáveis contendo qualquer solução reconstituída de BLINCYTO não utilizada.
4. Remova o ar da bolsa de perfusão. Isto é particularmente importante quando for utilizada uma bomba de perfusão para utilização em ambulatório.
 5. Mantendo as condições asséticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micrómetros. Assegure-se de que os tubos de administração intravenosa são compatíveis com a bomba de perfusão.
 6. **Lave a linha de perfusão intravenosa apenas com a solução na bolsa contendo a solução para perfusão BLINCYTO preparada FINAL.**
 7. Se não utilizar imediatamente, conserve refrigerado a uma temperatura de 2°C – 8°C.

Tabela 19. 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 9 mg/ml (0,9%) (volume inicial) | | | 250 ml (volume de enchimento habitual de 265 a 275 ml) | |
|--|-----------|------------------|---|-------------------------|
| Solução (estabilizadora) (volume fixo para duração da perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | 5,5 ml | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 24 horas | 9 µg/dia | 10 ml/hora | 0,83 ml | 1 |
| | 28 µg/dia | 10 ml/hora | 2,6 ml | 1 |
| 48 horas | 9 µg/dia | 5 ml/hora | 1,7 ml | 1 |
| | 28 µg/dia | 5 ml/hora | 5,2 ml | 2 |
| 72 horas | 9 µg/dia | 3,3 ml/hora | 2,5 ml | 1 |
| | 28 µg/dia | 3,3 ml/hora | 8 ml | 3 |
| 96 horas | 9 µg/dia | 2,5 ml/hora | 3,3 ml | 2 |
| | 28 µg/dia | 2,5 ml/hora | 10,7 ml | 4 |

Tabela 20. 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

| 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) (volume fixo para tempos de perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 24 horas | 5 µg/m ² /dia | 10 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 0,7 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 0,66 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 0,61 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 0,56 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 0,52 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,47 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,43 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,38 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,33 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,29 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,24 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,2 ml | 1 |
| 24 horas | 15 µg/m ² /dia | 10 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,59 ml | 1 |

| 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) (volume fixo para tempos de perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| | | | | | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 48 horas | 5 µg/m²/dia | 5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,94 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,85 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,76 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,67 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,57 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,48 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,39 ml | 1 |
| | | | | | |
| 48 horas | 15 µg/m²/dia | 5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 4,2 ml | 2 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 3,9 ml | 2 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 3,7 ml | 2 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 3,4 ml | 2 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 3,1 ml | 2 |
| | | | 1 – 1,09 | 2,8 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 2,3 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 2 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 1,2 ml | 1 |
| | | | | | |

| 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) (volume fixo para tempos de perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| | | | | | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 72 horas | 5 µg/m²/dia | 3,3 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,59 ml | 1 |
| | | | | | |
| 72 horas | 15 µg/m²/dia | 3,3 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 6,3 ml | 3 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 5,9 ml | 3 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 5,5 ml | 2 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 5,1 ml | 2 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 4,7 ml | 2 |
| | | | 1 – 1,09 | 4,2 ml | 2 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 3,8 ml | 2 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 3,4 ml | 2 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 3 ml | 2 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 2,2 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 1,8 ml | 1 |
| | | | | | |

| 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) (volume fixo para tempos de perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 96 horas | 5 µg/m ² /dia | 2,5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 2,8 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 2,4 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 2,3 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,9 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,5 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,97 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,78 ml | 1 |
| 96 horas | 15 µg/m ² /dia | 2,5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 8,4 ml | 3 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 7,9 ml | 3 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 7,3 ml | 3 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 6,8 ml | 3 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 6,2 ml | 3 |
| | | | 1 – 1,09 | 5,7 ml | 3 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 5,1 ml | 2 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 4,6 ml | 2 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 4 ml | 2 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 3,4 ml | 2 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 2,9 ml | 2 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 2,3 ml | 1 |

ASC = área de superfície corporal

*A segurança da administração de BLINCYTO para a ASC inferior a 0,4 m² não foi estabelecida.

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: 9 de março de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
EUA

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS 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 do 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 programa educacional tem como objetivo informar sobre riscos importantes associados ao tratamento com BLINCYTO, nomeadamente síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS).

O Titular da AIM deve assegurar que, após discussões e consenso com as Autoridades Competentes Nacionais (ACN) em cada Estado-Membro onde BLINCYTO é comercializado:

- todos os enfermeiros que se espera cuidar de doentes tratados com BLINCYTO recebem a brochura educacional para o enfermeiro descrita abaixo.
- todos os doentes/prestadores de cuidados recebem os seguintes materiais:
- Material educacional para o doente/prestadores de cuidados
- Cartão para o doente

Elementos-chave a incluir

O material educacional para o enfermeiro deve ter o formato de uma brochura ou uma ferramenta interativa online baseada na Web, consoante as discussões e o consenso com as ACN, e conter os seguintes elementos-chave:

- Descrição do sistema de pontuação de ICE para classificação da ICANS e ações a adotar quando ocorrem sintomas de ICANS,
- Descrição do sistema de pontuação CAPD para classificação da ICANS na população pediátrica e ações a adotar quando ocorrem sintomas de ICANS,
- Informação sobre a importância de instruir os doentes a não conduzirem e a contactarem o médico/enfermeiro em caso de sintomas neurológicos

O material educacional para o doente (incluindo prestadores dos cuidados de saúde) deve conter os seguintes elementos-chave:

- Descrição dos procedimentos de administração de BLINCYTO
- Descrição dos principais sinais e/ou sintomas de ICANS e a importância de notificar imediatamente o médico ou enfermeiro assistente no caso destes sintomas surgirem
- Recomendação para os doentes não conduzirem enquanto estiverem em tratamento com BLINCYTO

O **cartão para o doente** deve conter os seguintes elementos-chave:

- Uma mensagem de aviso para os profissionais de saúde que estejam a tratar o doente em qualquer altura, incluindo em situações de emergência, que o doente está a usar BLINCYTO
 - Uma descrição dos principais sinais e sintomas de SLC e ICANS
 - Uma descrição de quando obter assistência urgente do profissional de saúde ou obter auxílio de emergência, caso surjam sinais e sintomas de SLC ou ICANS
 - Os detalhes de contacto do médico prescritor
-
- **Obrigação de concretizar as medidas de p s-autorização**

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

| Descrição | Data limite |
|---|--------------------|
| Estudo de segurança p s-autorização não intervencional (PASS): Estudo 20150136: um estudo observacional da segurança e eficiência, utilização, e das práticas terapêuticas com blinatumomab*. | Q12025 |

* 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 p s-autorização não intervencional (PASS): Estudo 20180130: um estudo observacional para caracterizar a segurança a longo prazo de BLINCYTO, incluindo aspetos de desenvolvimento, TCEH e doença maligna secundária em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras que tenham sido tratados com blinatumomab ou quimioterapia, seguido de transplante*. | Q42038 |

* 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 (E433) e hidróxido de sódio.
Solução (estabilizadora): ácido cítrico mono-hidratado (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80 (E433), 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 µg 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 indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, 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.
- O seu médico irá também fornecer-lhe os seguintes materiais educacionais:
 - A Brochura Educacional para Doentes e Prestadores de Cuidados de Saúde, que contém informações de segurança importantes de que precisa ter conhecimento antes de começar o tratamento com BLINCYTO e durante o tratamento com BLINCYTO.
 - O Cartão para o Doente, com os detalhes de contacto da sua equipa médica e informações sobre quando deve contactar o seu médico ou enfermeiro. Tenha este Cartão para o Doente sempre consigo.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se sentir quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis 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 é administrado BLINCYTO
4. Efeitos indesejáveis 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 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, crianças e jovens 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 em caso de reaparecimento da leucemia linfoblástica aguda ou de não resposta a um tratamento anterior (designado por leucemia linfoblástica aguda em recaída/refratária).

É também utilizado em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda que ainda têm um pequeno número de células cancerígenas após um tratamento anterior (designado por doença residual mínima).

BLINCYTO é também utilizado durante a terapêutica de consolidação. A terapêutica de consolidação para a leucemia linfoblástica aguda é uma fase do tratamento que se segue à fase inicial da terapêutica. O seu objetivo é continuar a eliminar quaisquer células leucémicas remanescentes que possam ainda estar presentes após a primeira fase do tratamento.

2. O que precisa de saber antes de utilizar BLINCYTO

Não utilize BLINCYTO

- se tem alergia a 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 algum sintoma novo, incluindo, entre outros, os seguintes sintomas durante o tratamento com BLINCYTO, já que estes podem ter de ser tratados e a sua dose ajustada:

- efeitos no sistema nervoso. Os sintomas incluem sensação de confusão, sentir-se menos alerta ou ter dificuldade em falar e/ou escrever. Alguns destes podem ser sinais de uma reação imunitária grave, denominada "síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias" (ICANS).
- 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.

As pessoas com síndrome de Down podem ter um risco mais elevado de convulsões com o tratamento com BLINCYTO e poderão receber um medicamento anti-convulsivo antes de iniciarem o tratamento com BLINCYTO.

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

A experiência de utilização de BLINCYTO no tratamento de crianças com idade inferior a 1 ano é limitada.

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 ação, 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 do que 1 mmol (23 mg) de sódio ao longo de 24 horas de perfusão, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como é administrado 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.

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. 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.

Durante quanto tempo irá receber o tratamento com BLINCYTO

BLINCYTO é habitualmente administrado em 2 ciclos de tratamento, se tiver leucemia linfoblástica aguda em recaída/refratária, ou se após 1 ciclo de tratamento tiver leucemia linfoblástica aguda residual mínima. Se responder a este tratamento, o seu médico pode decidir administrar-lhe até 3 ciclos adicionais de tratamento.

Se tiver leucemia linfoblástica aguda e receber BLINCYTO como parte da terapêutica de consolidação, o seu médico determinará o número de ciclos de BLINCYTO que devem ser administrados.

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.

Quanto tempo terá de ficar no hospital

Se tiver leucemia linfoblástica aguda em recaída/refratária, recomenda-se que os primeiros 9 dias de tratamento e os primeiros 2 dias do segundo ciclo sejam realizados num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico ou enfermeiro experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Se tiver leucemia linfoblástica aguda residual mínima, recomenda-se que os primeiros 3 dias de tratamento e os primeiros 2 dias dos ciclos subsequentes sejam administrados num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico ou enfermeiro experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Se tiver leucemia linfoblástica aguda e receber BLINCYTO como parte da terapêutica de consolidação, recomenda-se que, os primeiros 3 dias do seu primeiro ciclo de tratamento e os primeiros 2 dias do seu segundo ciclo, 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.

Qual a quantidade de BLINCYTO a administrar

Se tiver leucemia linfoblástica aguda em recaída/refratária e 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 médico determinar que lhe devem ser

administrados mais ciclos de BLINCYTO, a sua bomba será programada para perfusão de uma dose de 28 microgramas por dia em todos os ciclos de tratamento seguintes.

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. Durante a primeira semana de tratamento com BLINCYTO, a sua bomba será programada para perfusão de uma dose de 5 microgramas/m²/dia. A sua dose deve ser aumentada para 15 microgramas/m²/dia nas semanas 2, 3 e 4, dependendo da sua resposta ao tratamento com BLINCYTO. Se o seu médico determinar que lhe devem ser administrados mais ciclos de BLINCYTO, a sua bomba será programada para perfusão de uma dose de 15 microgramas/m²/dia em todos os ciclos de tratamento seguintes. Poderá não ser capaz de distinguir a diferença entre a dose administrada durante a primeira semana do seu primeiro ciclo e o aumento da dose administrada durante o resto do primeiro ciclo e nos ciclos subsequentes.

Se tiver leucemia linfoblástica aguda residual mínima e o seu peso corporal for superior ou igual a 45 quilogramas, a sua dose de BLINCYTO será de 28 microgramas por dia em todos os ciclos de tratamento. Se o seu peso corporal for inferior a 45 quilogramas, a bomba será programada para perfusão de 15 microgramas/m²/dia com base no seu peso e altura em todos os ciclos de tratamento.

Se tiver leucemia linfoblástica aguda e receber BLINCYTO como parte da terapêutica de consolidação, e o seu peso corporal for superior ou igual a 45 quilogramas, a sua dose de BLINCYTO será de 28 microgramas por dia em todos os ciclos de tratamento. Se o seu peso corporal for inferior a 45 quilogramas, a bomba será programada para perfusão de 15 microgramas/m²/dia com base no seu peso e altura em todos os ciclos de tratamento.

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 indesejáveis possíveis. Esses medicamentos podem incluir corticosteroides (p. ex. dexametasona).

Antes e durante o tratamento com BLINCYTO, pode ser-lhe administrada quimioterapia através de injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a medula espinal e o cérebro) para ajudar a prevenir uma recaída da leucemia linfoblástica aguda no sistema nervoso central. Se tiver dúvidas relativamente ao seu tratamento, fale com o seu médico.

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 indesejáveis possíveis

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

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

- 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.
- acontecimentos 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 indesejáveis incluem:

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

- infeções no sangue incluindo bacteriana, 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). Estes podem ser sintomas de problemas neurológicos associados a uma doença denominada síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS).
- batimentos cardíacos rápidos (taquicardia)
- pressão arterial baixa
- pressão arterial elevada (hipertensão)
- 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 indesejáveis 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)
- infeção fúngica

- 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), formigues na pele (parestesia), convulsão, dificuldade em pensar ou em processar os pensamentos, dificuldades de memória, dificuldade em controlar o movimento (ataxia), sonolência, dormência, tonturas. Estes podem ser sintomas de problemas neurológicos associados a uma doença denominada síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS).
- 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)
- 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 indesejáveis 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 e/ou escrever. Estes podem ser sintomas de problemas neurológicos associados a uma doença denominada síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS).

Adicionalmente, os efeitos indesejáveis 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 indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 refrigerada, 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 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 (E433) e hidróxido de sódio.
- A solução (estabilizadora) contém ácido cítrico mono-hidratado (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80 (E433), 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.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 852740044

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal

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

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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 <https://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.

LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária

A dose diária recomendada depende do peso corporal. 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). Consulte na tabela abaixo a dose diária recomendada para LLA de células B precursoras em recaída ou refratária.

| Peso corporal | 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 µg/dia por perfusão contínua | 28 µg/dia por perfusão contínua | Intervalo de 14 dias sem tratamento | 28 µg/dia por perfusão contínua | Intervalo de 14 dias sem tratamento |
| Inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) | 5 µg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 9 µg/dia) | 15 µg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 28 µg/dia) | | 15 µg/m ² /dia por perfusão contínua (não exceder 28 µg/dia) | |

Os doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída podem receber 1 ciclo de tratamento com BLINCYTO após indução e 2 esquemas de quimioterapia de consolidação. Consulte na tabela abaixo a dose diária recomendada por peso corporal para doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, de alto risco, em primeira recaída após quimioterapia de indução.

| Um ciclo de consolidação | Peso corporal igual ou superior a 45 kg (dose fixa) | Peso corporal inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) |
|--------------------------|--|---|
| Dias 1-28 | 28 µg/dia | 15 µg/m ² /dia (não exceder 28 µg/dia) |

LLA de células B precursoras com DRM positiva

A dose diária recomendada depende do peso corporal. A dose recomendada de BLINCYTO para doentes com peso igual ou superior a 45 kg durante cada um dos ciclos de tratamento de 4 semanas é de 28 µg/dia. Para os doentes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a ASC. A dose recomendada de BLINCYTO durante cada um dos ciclos de tratamento de 4 semanas é de 15 µg/m²/dia.

LLA de células B precursoras em adultos na fase de consolidação

A dose diária recomendada depende do peso corporal. A dose recomendada de BLINCYTO para doentes com peso igual ou superior a 45 kg durante cada um dos ciclos de tratamento de 4 semanas é de 28 µg/dia. Para os doentes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a ASC. A dose recomendada de BLINCYTO durante cada um dos ciclos de tratamento de 4 semanas é de 15 µg/m²/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 perfusão final de BLINCYTO preparada 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 da duração da perfusão deve ser feita pelo médico tendo em conta a frequência de substituição da bolsa de perfusão e o peso do doente. 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).

Outras instruções

- BLINCYTO é compatível com bolsas/cassetes para bomba de perfusão em poliolefina, PVC sem dietilexilftalato (sem DEHP) ou etil-vinil-acetato (EVA).
- No final da perfusão, qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação da solução para perfusão

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 dietilexilftalato (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.

Reconstitua BLINCYTO com água para preparações injetáveis. Não reconstitua os frascos para injetáveis de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).

Para preparar o tubo de administração intravenosa, utilize apenas a solução na bolsa contendo a solução para perfusão BLINCYTO preparada FINAL. Não prepare a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Reconstituição de BLINCYTO

1. Determine o número de frascos para injetáveis de BLINCYTO necessários para uma dose e a duração da perfusão.

2. 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 as paredes do frasco para injetáveis de BLINCYTO e não diretamente para o pó liofilizado.
 - **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 µg/ml.
3. Misture suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma.
 - **Não agitar.**
4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de preparar a bolsa de 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.**

Preparação da bolsa de perfusão de BLINCYTO

Verifique a dose prescrita e a duração da perfusão para cada bolsa de perfusão de BLINCYTO. Para minimizar erros, **utilize os volumes específicos descritos nas tabelas 1 e 2 para preparar a bolsa de perfusão de BLINCYTO.**

- Tabela 1 para doentes com peso igual ou superior a 45 kg
 - Tabela 2 para doentes com peso inferior a 45 kg
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).
 3. Com uma seringa, transfira asseticamente o volume necessário da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e a solução (estabilizadora). Misture cuidadosamente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma.
 - Consulte na tabela 1 o volume específico de BLINCYTO reconstituído para doentes com peso igual ou superior a 45 kg.
 - Consulte na tabela 2 o volume específico de BLINCYTO reconstituído para doentes com peso inferior a 45 kg (dose baseada na ASC).
 - Rejeite o frasco para injetáveis contendo qualquer solução reconstituída de BLINCYTO não utilizada.
 4. Remova o ar da bolsa de perfusão. Isto é particularmente importante quando for utilizada uma bomba de perfusão para utilização em ambulatório.
 5. Mantendo as condições asséticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micrómetros. Assegure-se de que os tubos de administração intravenosa são compatíveis com a bomba de perfusão.
 6. **Prepare a linha de perfusão intravenosa apenas com a solução na bolsa contendo a solução para perfusão BLINCYTO preparada FINAL.**
 7. Se não utilizar imediatamente, conserve refrigerado a uma temperatura de 2°C – 8°C.

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

| | | | | |
|--|-----------|------------------|---|-------------------------|
| 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) (volume fixo para duração da perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | 5,5 ml | |
| | | | | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 24 horas | 9 µg/dia | 10 ml/hora | 0,83 ml | 1 |
| | 28 µg/dia | 10 ml/hora | 2,6 ml | 1 |
| | | | | |
| 48 horas | 9 µg/dia | 5 ml/hora | 1,7 ml | 1 |
| | 28 µg/dia | 5 ml/hora | 5,2 ml | 2 |
| | | | | |
| 72 horas | 9 µg/dia | 3,3 ml/hora | 2,5 ml | 1 |
| | 28 µg/dia | 3,3 ml/hora | 8 ml | 3 |
| | | | | |
| 96 horas | 9 µg/dia | 2,5 ml/hora | 3,3 ml | 2 |
| | 28 µg/dia | 2,5 ml/hora | 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

| 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) (volume fixo para duração da perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 24 horas | 5 µg/m ² /dia | 10 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 0,7 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 0,66 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 0,61 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 0,56 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 0,52 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,47 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,43 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,38 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,33 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,29 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,24 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,2 ml | 1 |
| 24 horas | 15 µg/m ² /dia | 10 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,59 ml | 1 |

| 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) (volume fixo para duração da perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| | | | | | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 48 horas | 5 µg/m²/dia | 5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 0,94 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 0,85 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 0,76 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 0,67 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,57 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,48 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,39 ml | 1 |
| | | | | | |
| 48 horas | 15 µg/m²/dia | 5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 4,2 ml | 2 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 3,9 ml | 2 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 3,7 ml | 2 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 3,4 ml | 2 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 3,1 ml | 2 |
| | | | 1 – 1,09 | 2,8 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 2,3 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 2 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 1,2 ml | 1 |
| | | | | | |

| 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) (volume fixo para duração da perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| | | | | | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 72 horas | 5 µg/m²/dia | 3,3 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 1,8 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 1,6 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,4 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,1 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 0,86 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,72 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,59 ml | 1 |
| | | | | | |
| 72 horas | 15 µg/m²/dia | 3,3 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 6,3 ml | 3 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 5,9 ml | 3 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 5,5 ml | 2 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 5,1 ml | 2 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 4,7 ml | 2 |
| | | | 1 – 1,09 | 4,2 ml | 2 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 3,8 ml | 2 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 3,4 ml | 2 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 3 ml | 2 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 2,2 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 1,8 ml | 1 |
| | | | | | |

| 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) (volume fixo para duração da perfusão de 24, 48, 72 e 96 horas) | | | | 5,5 ml | |
| Duração da perfusão | Dose | Taxa de perfusão | ASC (m²)* | BLINCYTO reconstituído | |
| | | | | Volume | Frascos para injetáveis |
| 96 horas | 5 µg/m ² /dia | 2,5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 2,8 ml | 1 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 2,6 ml | 1 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 2,4 ml | 1 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 2,3 ml | 1 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 2,1 ml | 1 |
| | | | 1 – 1,09 | 1,9 ml | 1 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 1,7 ml | 1 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 1,5 ml | 1 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 1,3 ml | 1 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 1,2 ml | 1 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 0,97 ml | 1 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 0,78 ml | 1 |
| 96 horas | 15 µg/m ² /dia | 2,5 ml/hora | 1,5 – 1,59 | 8,4 ml | 3 |
| | | | 1,4 – 1,49 | 7,9 ml | 3 |
| | | | 1,3 – 1,39 | 7,3 ml | 3 |
| | | | 1,2 – 1,29 | 6,8 ml | 3 |
| | | | 1,1 – 1,19 | 6,2 ml | 3 |
| | | | 1 – 1,09 | 5,7 ml | 3 |
| | | | 0,9 – 0,99 | 5,1 ml | 2 |
| | | | 0,8 – 0,89 | 4,6 ml | 2 |
| | | | 0,7 – 0,79 | 4 ml | 2 |
| | | | 0,6 – 0,69 | 3,4 ml | 2 |
| | | | 0,5 – 0,59 | 2,9 ml | 2 |
| | | | 0,4 – 0,49 | 2,3 ml | 1 |

ASC = área de superfície corporal

*A segurança da administração de BLINCYTO para a ASC inferior a 0,4 m² não foi estabelecida.

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 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.

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.