

# Blincyto<sup>®</sup>

(blinatumomabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Pó liofilizado para solução injetável

38,5 mcg

**BLINCYTO®**  
**blinatumomabe**

**APRESENTAÇÃO**

Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola e 1 frasco-ampola de 10 mL de Solução Estabilizante IV.

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

	<b>12,5 mcg/mL*</b>
blinatumomabe.....	38,5 mcg
Excipientes: mono hidrato de ácido cítrico, di hidrato de trealose, cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio.....	q.s.

\*Após a reconstituição com 3 mL de Água Estéril para Injetáveis sem conservantes, o volume total resultante de solução reconstituída é de 3,1 mL e cada mL contém 12,5 mcg de blinatumomabe.

Cada frasco de Solução Estabilizante IV contém:

	<b>10 mL</b>
Excipientes: mono-hidrato de ácido cítrico, cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injetáveis.....	q.s.p.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

BLINCYTO é indicado para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária.

BLINCYTO é indicado para o tratamento de adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Leucemia Linfoblástica Aguda em Pacientes Adultos**

No **Estudo 1 (00103311)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO em comparação com o tratamento padrão (do inglês, standard of care - SOC) foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto, multicêntrico. Os pacientes elegíveis tinham  $\geq 18$  anos de idade com LLA de linhagem B recidivada ou refratária (tinham  $> 5\%$  de blastos na medula óssea e alguma recidiva em qualquer momento após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo), primeira recidiva não tratada com a duração da primeira remissão  $< 12$  meses ou refratária após a última terapia).

Os pacientes foram randomizados em uma razão 2:1 para receber BLINCYTO ou 1 de 4 regimes de quimioterapia padrão pré-especificada (SOC), selecionada pelo investigador. A randomização foi estratificada por idade ( $< 35$  anos *versus*  $\geq 35$  anos de idade), terapia de resgate anterior (sim *versus* não) e TCTH-alo anterior (sim *versus* não), conforme avaliado no momento do consentimento. Os dados demográficos e características basais foram bem equilibrados entre os dois braços (vide Tabela 1).

**Tabela 1. Dados Demográficos e Características Basais no Estudo 1**

<b>Característica</b>	<b>BLINCYTO (N = 271)</b>	<b>Quimioterapia SOC<sup>a</sup> (N = 134)</b>
<b>Idade</b>		
Mediana, anos (mín., máx.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Média, anos (DP)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
$< 35$ anos, n (%)	123 (45,4)	60 (44,8)
$\geq 35$ anos, n (%)	148 (54,6)	74 (55,2)
$\geq 65$ anos, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
$\geq 75$ anos, n (%)	10 (3,7)	2 (1,5)
<b>Homens, n (%)</b>	162 (59,8)	77 (57,5)
<b>Raça, n (%)</b>		
Índios Americanos ou Nativos do Alasca	4 (1,5)	1 (0,7)
Asiáticos	19 (7,0)	9 (6,7)
Negros (ou Afro-Americanos)	5 (1,8)	3 (2,2)

Característica	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC <sup>a</sup> (N = 134)
Múltiplos	2 (0,7)	0
Nativos do Havaiá ou Outra Ilha do Pacífico	1 (0,4)	1 (0,7)
Outros	12 (4,4)	8 (6,0)
Branços	228 (84,1)	112 (83,6)
Terapia de resgate anterior	164 (60,5)	80 (59,7)
TCTH-alo anterior <sup>b</sup>	94 (34,7)	46 (34,3)
Status no Grupo Cooperativo do Leste - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Desconhecido	0	1 (0,7)
Refratários após tratamento de resgate - n (%)		
Sim	87 (32,1)	34 (25,4)
Não	182 (67,2)	99 (73,9)
Desconhecido	2 (0,7)	1 (0,7)
Máximo de blastos na medula óssea central/local - n (%)		
≤ 5%	0	0
> 5 a < 10%	9 (3,3)	7 (5,2)
10 a < 50%	60 (22,1)	23 (17,2)
≥ 50%	201 (74,2)	104 (77,6)
Desconhecido	1 (0,4)	0

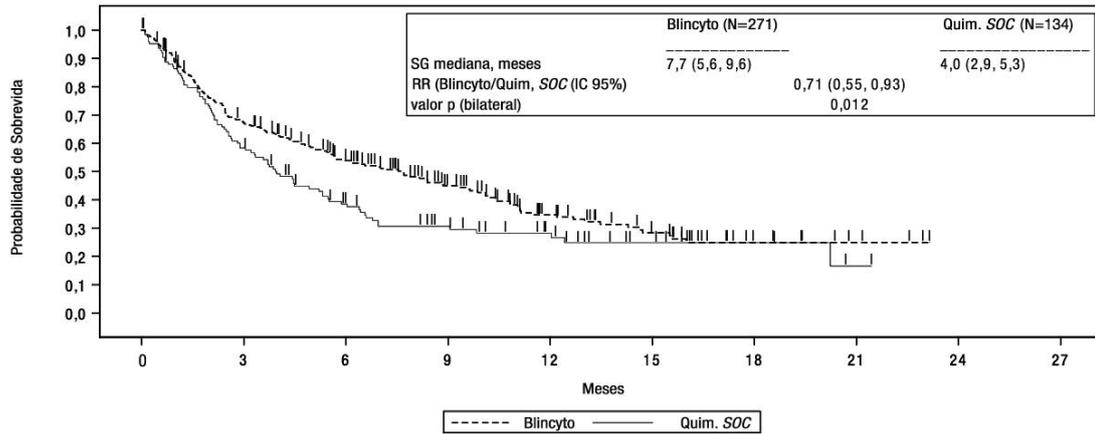
<sup>a</sup> SOC = standard of care

<sup>b</sup> TCTH-alo = transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia para a semana 1, em seguida 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos subsequentes iniciando no dia 1 de cada ciclo. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. Dos 267 pacientes que receberam BLINCYTO, o número mediano de ciclos de tratamento foi 2 (variação: 0 a 9 ciclos); dos 109 pacientes que receberam quimioterapia padrão (SOC), o número mediano de ciclos de tratamento foi 1 (variação: 1 a 4 ciclos).

O desfecho primário foi sobrevida global (SG). O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes tratados com BLINCYTO em comparação com a quimioterapia padrão (SOC). Em pacientes com 0 terapias de resgate anteriores, a razão de risco para SG foi 0,60 (0,39, 0,91), em pacientes com 1 terapia de resgate anterior, a razão de risco para SG foi 0,59 (0,38, 0,91), e em pacientes com mais de 2 terapias de resgate anteriores, a razão de risco para SG foi 1,13 (0,64, 1,99). O benefício de SG foi independente de transplante; resultados consistentes foram observados após recenseamento no momento do TCTH. Vide Figura 1 e Tabela 2 para os resultados de eficácia do Estudo 1.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global**



Número de Pacientes em Risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Blincyto	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Quim. SOC	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Um paciente recenseado é indicado por uma Barra Vertical I.

GGH0418FTv2

**Tabela 2. Resultados de Eficácia em Pacientes ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B Recidivada ou Refratária com Cromossomo Philadelphia Negativo (Estudo 1)**

	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC (N = 134)
<b>Sobrevida global</b>		
Mediana, meses [IC 95%]	7,7 (5,6, 9,6)	4,0 (2,9 a 5,3)
Relação de Risco [IC 95%] <sup>a</sup>	0,71 (0,55, 0,93)	
valor p <sup>b</sup>	0,012	
<b>Remissão Completa (RC)</b>		
RC <sup>c</sup> /RCh <sup>d</sup> /RCi <sup>e</sup> , 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 <sup>b</sup>	< 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 <sup>f</sup>	< 0,001	
<b>Duração da RC/RCh*/RCi<sup>g</sup></b>		
Mediana, meses [IC 95%]	7,3 (5,8, 9,9)	4,6 (1,8, 19)
<b>Sobrevida livre de Eventos<sup>h</sup></b>		
Estimativa em 6 meses% [IC 95%]	30,7 (25, 36,5)	12,5 (7,2, 19,2)
Razão de Risco [IC 95%]	0,55 (0,43, 0,71)	

	<b>BLINCYTO</b> (N = 271)	<b>Quimioterapia SOC</b> (N = 134)
<b>Resposta DRM<sup>f</sup> para RC/RCh*/RCi</b>		
n1/n2 (%) <sup>j</sup> [IC 95%]	74/97 (76,3) (66,6, 84,3)	16/33 (48,5) (30,8, 66,5)

- a. Com base no modelo de Cox estratificado.
- b. O valor p foi derivado a partir do teste de log-rank estratificado.
- c. A RC foi definida como  $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 100.000/\text{microlitros}$  e contagem absoluta de neutrófilos [CAN]  $> 1.000/\text{microlitros}$ ).
- d. 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 sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 50.000/\text{microlitros}$  e CAN  $> 500/\text{microlitros}$ ).
- e. 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 sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 100.000/\text{microlitros}$  ou CAN  $> 1.000/\text{microlitros}$ ).
- f. O valor p foi derivado por meio de teste de Cochran-Mantel-Haenszel.
- g. A duração da RC/RCh\*/RCi foi definida como o tempo desde a primeira resposta à recidiva ou morte, o que ocorrer primeiro. A recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea  $> 5\%$  após RC) ou uma recidiva extramedular.
- h. O tempo de SLE foi calculado a partir da randomização até a data de avaliação da doença indicando uma recidiva após alcançar uma RC/RCh\*/RCi ou morte, o que ocorrer primeiro. Os pacientes que não alcançarem uma RC/RCh\*/RCi dentro de 12 semanas do início do tratamento são considerados falhas de tratamento e recebem uma duração da SLE de 1 dia.
- i. Resposta DRM (doença residual mínima) foi definida como DRM por PCR ou citometria de fluxo  $< 1 \times 10^{-4}$ .
- j. n1: número de pacientes que alcançaram resposta DRM e RC/RCh\*/RCi; n2: número de pacientes que alcançaram RC/RCh\*/RCi.

No **Estudo 2 (MT103-211)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo em regime aberto, multicêntrico, de braço único. Os pacientes elegíveis tinham  $\geq 18$  anos de idade com LLA de linhagem B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo (recidivada com a duração da primeira remissão  $\leq 12$  meses no primeiro resgate ou recidivada ou refratária após a primeira terapia de resgate ou recidivada dentro de 12 meses do TCTH alogênico, e tinham  $\geq 10\%$  de blastos na medula óssea).

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia para a semana 1, em seguida 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos subsequentes iniciando no dia 1 de cada ciclo. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. A população tratada incluiu 189 pacientes que receberam pelo menos uma infusão de BLINCYTO; o número mediano de ciclos de tratamento foi dois (variação: 1 a 5). Os pacientes que responderam a BLINCYTO, mas recidivaram posteriormente tiveram a opção de ser tratados novamente com BLINCYTO. Entre os pacientes tratados, a idade mediana era de 39 anos (variação: 18 a 79 anos), 64 dos 189 (33,9%) haviam sido submetidos a um TCTH antes de receber BLINCYTO e 32 dos 189 (16,9%) haviam recebido mais de 2 terapias de resgate anteriores.

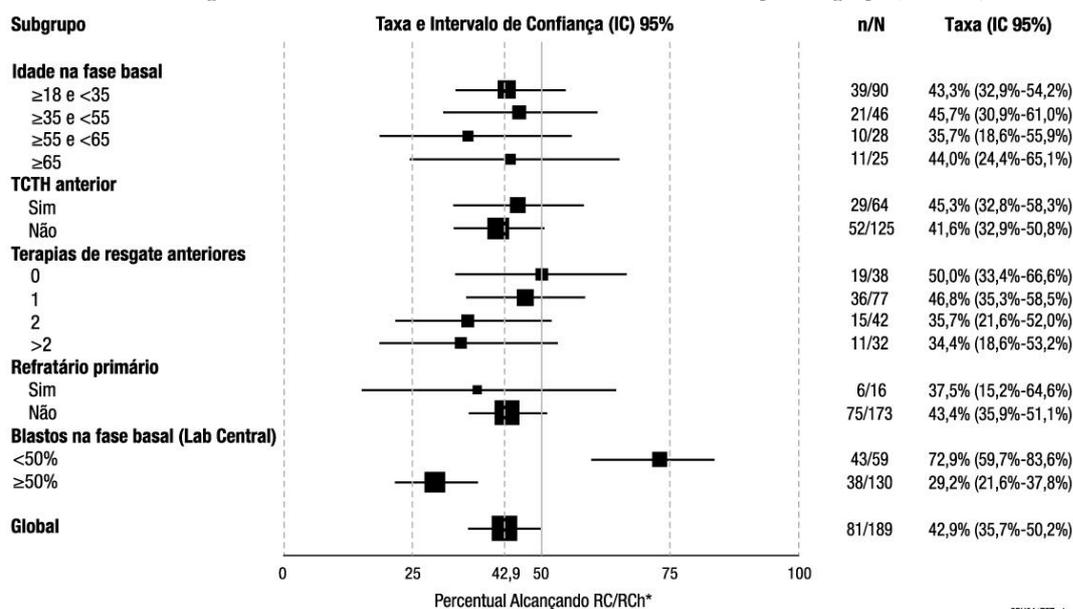
O desfecho primário foi a taxa de RC/RCh\* dentro de dois ciclos de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e um dos 189 (42,9%) pacientes alcançaram RC/RCh\* dentro dos primeiros dois ciclos de tratamento com a maioria das respostas (64 de 81) ocorrendo dentro do ciclo 1 de tratamento. Vide Tabela 3 e Figura 2 para os resultados de eficácia do Estudo 2. Quatro pacientes alcançaram RC durante os ciclos subsequentes, resultando em uma taxa de RC cumulativa de 35,4% (67 de 189; IC 95%: 28,6% a 42,7%). Trinta e dois dos 189 (16,9%) pacientes foram submetidos a um TCTH alogênico em RC/RCh\* induzida com BLINCYTO.

**Tabela 3. Resultados de Eficácia em Pacientes  $\geq 18$  Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Linhagem B Recidivada ou Refratária com Cromossomo Philadelphia Negativo (Estudo 2)**

	<b>N = 189</b>
Remissão completa (RC) <sup>a</sup> /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh*) <sup>b</sup> , n (%) [IC 95%]	81 (42,9%) [35,7% a 50,2%]
RC, n (%) [IC 95%]	63 (33,3%) [26,7% a 40,5%]
RCh*, n (%) [IC 95%]	18 (9,5%) [5,7% a 14,6%]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto <sup>c</sup> , n (%) [IC 95%]	17 (9%) [5,3% a 14,0%]
Remissão parcial <sup>d</sup> , n (%) [IC 95%]	5 (2,6%) [0,9% a 6,1%]
Sobrevida livre de recidiva <sup>e</sup> (SLR) mediana para RC/RCh* [IC 95%]	5,9 meses [4,8 a 8,3 meses]
Sobrevida global mediana [IC 95%]	6,1 meses [4,2 a 7,5 meses]

- a. A RC foi definida como  $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 100.000/\text{microlitros}$  e contagem absoluta de neutrófilos [CAN]  $> 1.000/\text{microlitros}$ ).
- b. A RCh\* foi definida como  $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 50.000/\text{microlitros}$  e CAN  $> 500/\text{microlitros}$ ).
- c. 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 periféricas: plaquetas  $\leq 50.000/\text{microlitros}$  e/ou CAN  $\leq 500/\text{microlitros}$ .
- d. A remissão parcial foi definida como 6% a 25% de blastos na medula óssea com uma redução de pelo menos 50% em relação à fase basal.
- e. A recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea  $> 5\%$  após RC) ou uma recidiva extramedular.

**Figura 2. Taxa de RC/RCh\* Durante os Primeiros Dois Ciclos por Subgrupo (Estudo 2)**



n = número de pacientes que alcançaram RC ou RCh\* nos primeiros dois ciclos de tratamento no subgrupo especificado.  
 N = número total de pacientes no subgrupo especificado.

Para avaliar melhor a sobrevida, foi conduzida uma análise com ponto de referência pré-especificado comparando respondedores e não respondedores na semana 5 dos ciclos 1 e 2. A sobrevida global mediana foi de 11,2 meses (IC 95%: 7,8 meses para não estimável) entre os pacientes que alcançaram RC/RCh\* (N = 60) e 3,0 meses (IC 95%: 2,4 a 4 meses) entre não respondedores (N = 101) na análise do ciclo 1. A sobrevida global mediana foi de 9,9 meses (IC 95%: 6,8 meses para não estimável) entre os indivíduos que alcançaram RC/RCh\* (N = 79), e 2,7 meses (IC 95%: 1,6 a 4,5 meses) entre os não respondedores (N = 50) na análise do ciclo 2.

Em uma análise exploratória pré-especificada, 60 dos 73 pacientes avaliáveis com DRM com RC/RCh\* (82,2%) também tinham uma resposta DRM (definida como DRM por  $PCR < 1 \times 10^{-4}$ ).

No Estudo 3 (MT103-206), a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose em 36 pacientes (incluindo 23 pacientes tratados em uma dose equivalente à dose proposta no registro) ≥ 18 anos de idade com LLA de linhagem B recidivada e/ou refratária (primeira ou maior recidiva, refratária, ou recidiva após transplante de células-tronco hematopoiéticas [TCTH]). Quinze dos 36 (41,7%) pacientes haviam passado por transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico antes de receber BLINCYTO. A taxa de remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RC/RCh\*) foi de 69,4% [25 dos 36 pacientes (IC 95%: 51,9% a 83,7%): 15 (41,7%; IC 95%: 25,5% a 59,2%) RC; 10 (27,8%; IC 95%: 14,2% a 45,2%) RCh\*]. Vinte e dois dos 25 (88%) pacientes com RC hematológica também tiveram respostas Doença Residual Mínima (DRM) (definida como DRM por  $PCR < 1 \times 10^{-4}$ ). A duração mediana da remissão foi de 8,9 meses, a sobrevida livre de recidiva (SLR) mediana foi de 7,6 meses. A sobrevida global (SG) mediana foi de 9,8 meses.

No Estudo 4 (20120216), a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único. Foram elegíveis pacientes ≥ 18 anos de idade com cromossomo Philadelphia positivo em LLA de recidivada ou refratária a pelo menos 1 inibidor de tirosina quinase (TKI) de segunda geração ou posterior, ou intolerante a TKI de segunda geração e intolerante ou refratário a mesilato de imatinibe.

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia para a semana 1, em seguida 28 mcg/dia nas 3 semanas restantes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos subsequentes iniciando no dia 1 de cada ciclo. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. A população tratada incluiu 45 pacientes que receberam pelo menos uma infusão de BLINCYTO; a mediana do número de ciclos de tratamento foi 2 (variação: 1 a 5).

Vide Tabela 4, dados demográficos e características basais do Estudo 4.

**Tabela 4. Dados Demográficos e Características Basais do Estudo 4**

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)
Homens, n (%)	24 (53,3)

Características	BLINCYTO (N = 45)
Raça, n (%)	
Asiáticos	1 (2,2)
Negros (ou Afro-Americanos)	3 (6,7)
Outros	2 (4,4)
Branços	39 (86,7)
Histórico da doença	
Tratamento prévio TKI <sup>a</sup> , n (%)	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Terapia de resgate prévio	31 (61,9)
TCTH-alo anterior <sup>b</sup>	20 (44,4)
Blastos na medula óssea <sup>c</sup>	
≥ 50% a < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

<sup>a</sup> Número de pacientes que falharam com ponatinibe = 23 (51,1%).

<sup>b</sup> TCTH – alo = transplante alogênico de células tronco hematopoéticas.

<sup>c</sup> Avaliado centralmente.

O desfecho primário foi a taxa de RC/RCh\* dentro de dois ciclos de tratamento com BLINCYTO. Dezesesseis dos 45 pacientes (35,6%) alcançaram RC/RCh\* dentro dos primeiros dois ciclos de tratamento. Dentre 16 pacientes com RC/RCh\* nos primeiros 2 ciclos, 12 de 14 (85,7%) com RC e 2 de 2 (100%) com RCh\* também atingiram a resposta DRM completa. Vide resultados de eficácia do Estudo 4 na Tabela 5 abaixo.

Dois pacientes atingiram RC durante os ciclos subsequentes, resultando em uma taxa cumulativa de RC de 35,6% (16 de 45; 95% IC: 21,9 – 51,2). Cinco dentre 16 pacientes (31,3%) foram submetidos a TCTH em RC/RCh\* induzido com BLINCYTO.

**Tabela 5. Resultados de Eficácia ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Linhagem B Recidivada ou Refratária com Cromossomo Philadelphia Positivo (Estudo 4)**

	N = 45
Remissão completa (RC) <sup>a</sup> /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh*) <sup>b</sup> , n (%) [IC 95%]	16 (35,6) [21,9; 51,2]
RC, n (%) [IC 95%]	14 (31,1) [18,2 ; 46,6]
RCh*, n (%) [IC 95%]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
RCi <sup>c</sup> (sem RCh*), n (%) [95% IC]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto <sup>d</sup> , n (%) [IC 95%]	3 (6,7) [1,4 ; 18,3]
Remissão parcial <sup>e</sup> , n (%) [IC 95%]	2 (4,4) [0,5 ; 15,1]
Resposta DRM completa <sup>f</sup> , [IC 95%]	18 (40,0) [25,7 ; 55,7]
Sobrevida livre de recidiva <sup>g</sup> (SLR) mediana para RC/RCh* [IC 95%]	6,7 meses [4,4 a NE <sup>h</sup> ]
Sobrevida global mediana [IC 95%]	7,1 meses [5,6 a NE <sup>h</sup> ]

<sup>a</sup> A RC foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas > 100.000/microlitros e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] > 1.000/microlitros).

<sup>b</sup> A RCh\* foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas > 50.000/microlitros e CAN > 500/microlitros).

<sup>c</sup> RCi (remissão completa com recuperação hematológica incompleta) foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação incompleta das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas > 100.000/microlitros ou CAN > 1.000/microlitros).

<sup>d</sup> Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos foi definida como ≤ 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, recuperação insuficiente das contagens periféricas: plaquetas ≤ 50.000/microlitros e/ou CAN ≤ 500/microlitros.

<sup>e</sup> A remissão parcial foi definida como 6% a 25% de blastos na medula óssea com uma redução de pelo menos 50% em relação à fase basal.

<sup>f</sup> Resposta DRM completa foi definida definida como a ausência de DRM detectável através confirmação em ensaio com sensibilidade mínima de 10<sup>-4</sup>.

<sup>g</sup> A recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea > 5% após RC) ou uma recidiva extramedular.

<sup>h</sup> NE = Não estimável.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliáveis (por exemplo status de mutações, número anterior de TKIs, status passado de TCTH, e recidiva anterior a TCTH) foram consistentes com os resultados na população total. Pacientes com T315I mutado, outras mutações ou anormalidades citogenéticas adicionais tiveram uma taxa de resposta similar aos pacientes que não possuem essas mutações ou anormalidades.

No **Estudo 5 (MT103-203)**, a segurança e eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único.

Foram elegíveis pacientes de  $\geq 18$  anos de idade, que receberam no mínimo 3 blocos de terapia padrão de indução em LLA, que obtiveram remissão hematológica completa (definida como  $< 5\%$  blastos na medula óssea, contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1.000/\mu\text{L}$ , plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{L}$ , e nível hemoglobina  $\geq 9 \text{ g/dL}$ ) e teve falha molecular ou recidiva molecular (definida como  $\text{DRM} \geq 10^{-3}$ ).

BLINCYTO foi administrado como uma infusão intravenosa contínua. Os pacientes receberam BLINCYTO em uma dose constante de  $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dia}$  (equivalente a dose recomendada de  $28 \text{ mcg/dia}$ ) para todos os ciclos de tratamento. Os pacientes receberam até 4 ciclos do tratamento. O ajuste de dose foi possível no caso de eventos adversos. A população tratada incluiu pacientes que receberam ao menos uma infusão de BLINCYTO. Dos 116 pacientes, 113 pacientes (97,4%) foram incluídos na análise completa do desfecho primário e 110 pacientes (94,8%) foram incluídos na análise completa do desfecho secundário principal. A mediana do número de ciclo de tratamento foi 2 (variação: 1 a 4). Vide Tabela 6, dados demográficos e características basais do Estudo 5.

**Tabela 6. Dados Demográficos e Características Basais do Estudo 4**

<b>Características</b>	<b>BLINCYTO (N = 116)</b>
Idade	
Mediana, anos (mín., máx.)	45 (18, 76)
Média, anos (DP)	44,6 (16,4)
$\geq 65$ anos, n (%)	15 (12,9)
Homens, n (%)	68 (58,6)
Raça, n (%)	
Asiáticos	1 (0,9)
Outros	1 (0,9)
Branco	102 (87,9)
Desconhecidos	12 (10,3)
Status da doença crossomo Philadelphia	
Positivo	5 (4,3)
Negativo	111 (95,7)
Histórico de recidiva	
Pacientes 1ª RC	75 (64,7)
Pacientes 2ª RC	39 (33,6)
Pacientes 3ª RC	2 (1,7)
Nível Basal de DRM*	
$\geq 10^{-1}$ e $< 1$	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ e $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ e $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
Abaixo do Menor Limite de Quantificação	5 (4,3)
Desconhecido	2 (1,7)

\* Avaliado centralmente em um ensaio com uma sensibilidade mínima de  $10^{-4}$ .

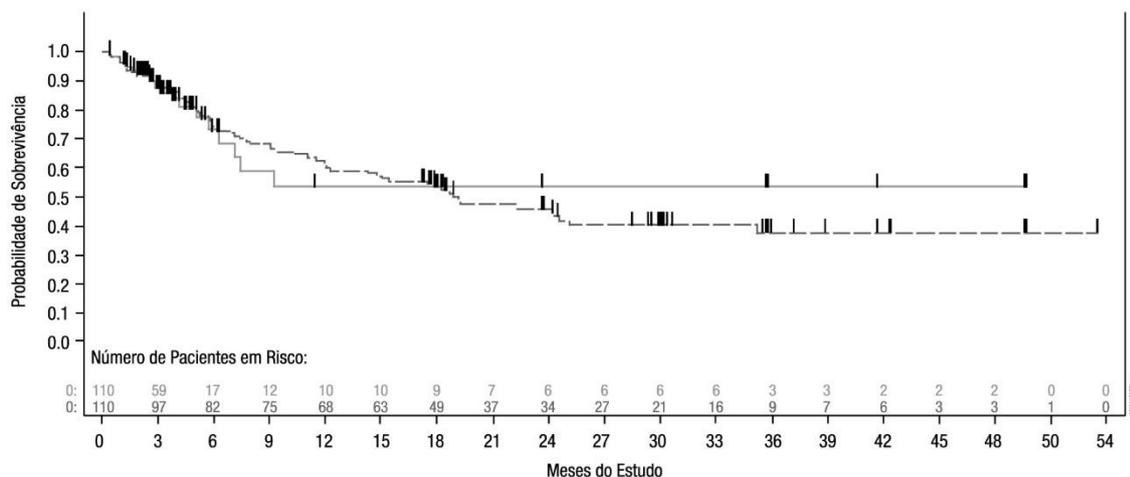
O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram resposta DRM completa após um ciclo de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e oito pacientes de 113 (77,9%) alcançaram a resposta DRM completa após um ciclo de tratamento. A taxa de resposta DRM por idade e nível basal de DRM dos subgrupos foram consistentes com os resultados na população total. Vide resultados de eficácia do Estudo 5 expressos na Tabela 7 e Figuras 3-5 abaixo.

**Tabela 7. Resultados de Eficácia em Pacientes ≥ 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B Com Doença Residual Mínima (DRM) positiva (Estudo 5)**

Resposta DRM completa <sup>a</sup> , n/N (%) [IC 95%]	88/113 (77,9) [69,1; 85,1]
≥ 65 anos, n/N (%), [IC 95%]	12/15 (80,0) [51,9; 95,7]
Pacientes 1ª RC, n/N (%) [IC 95%]	60/73 (82,2) [71,5; 90,2]
Pacientes 2ª RC, n/N (%) [IC 95%]	27/38 (71,1) [54,1; 84,6]
Pacientes 3ª RC, n/N (%) [IC 95%]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
Sobrevida livre de recidiva <sup>b</sup> em 18 meses (censurado em TCTH ou quimioterapia após terapia com BLINCYTO) [IC 95%]	54% [33%; 70%]
Mediana da Sobrevida livre de recidiva pela resposta da DRM no ciclo 1 <sup>c</sup>	
Respondedores completos de DRM (N = 85)	23,6 meses [17,4 ; NE <sup>d</sup> ]
Não respondedores de DRM (N = 15)	5,7 meses [1,6 ; 13,6]
Mediana da Sobrevida global <sup>c</sup>	36, 5 meses [19,2 ; NE <sup>d</sup> ]
Respondedores completos de DRM (N = 88)	38,9 [33,7 ; NE <sup>d</sup> ]
Não respondedores de DRM (N = 24)	10,5 [3,8 ; NE <sup>d</sup> ]
Duração da resposta DRM completa	17,3 meses [12,6 a 23,3]

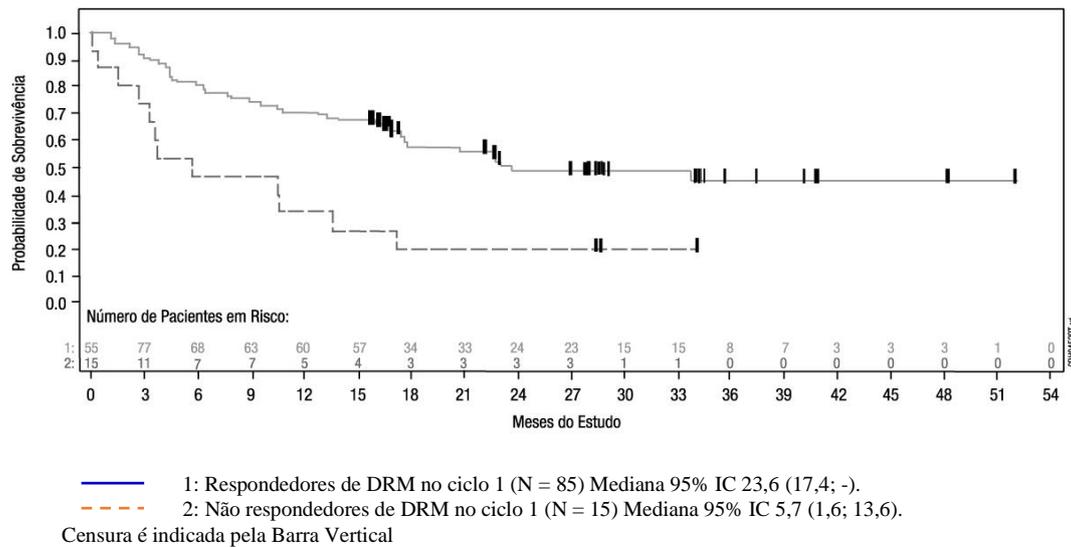
- <sup>a</sup> Resposta DRM completa foi definida como a ausência de DRM detectável através confirmação em ensaio com sensibilidade mínima de 10<sup>-4</sup>.
- <sup>b</sup> Recidiva foi definida como a recidiva hematológica (blastos na medula óssea superior a 5% após RC) ou uma recidiva extramedular.
- <sup>c</sup> Análise com ponto de referência do 45º dia, não censurado no TCTH ou quimioterapia após o tratamento com BLINCYTO.
- <sup>d</sup> NE = Não estimável.

**Figura 3. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Recidiva Hematológica**

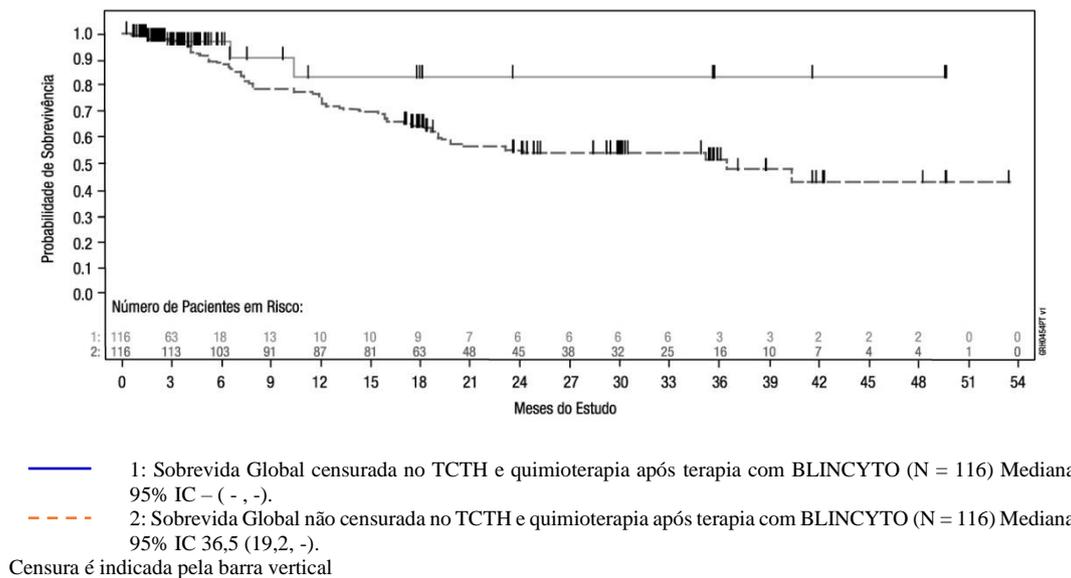


- 1: Sobrevida Livre de Recidiva censurado no TCTH e quimioterapia após terapia com BLINCYTO (N = 110) Mediana 95% IC – (6,3; -).
- - - 2: Sobrevida Livre de Recidiva não censurado no TCTH e quimioterapia após terapia com BLINCYTO (N = 110) Mediana 95% IC 18,9 (12,3; 35,2).
- Censura é indicada pela Barra Vertical

**Figura 4. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Recidiva Hematológica do 45º Dia (Análise com ponto de Referência: Respondedores Completos de DRM versus Não Respondedores de DRM)**



**Figura 5. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Global**



Uma análise agrupada de dados multicêntricos e históricos (**Estudo 6**) em pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária (n = 694 com dados de RC disponíveis; n = 1.112 com dados de SG disponíveis) foi realizada para fornecer um resumo dos principais resultados clínicos entre pacientes que receberam terapia de resgate. A definição da RC incluiu pacientes que experimentaram recuperação completa da medula óssea com recuperação completa da contagem sanguínea periférica bem como alguns pacientes em alguns centros com recuperação parcial da contagem sanguínea periférica. Os dados históricos incluíram pacientes com LLA recidivada ou refratária que tiveram recaída dentro de 12 meses do tratamento inicial, foram refratários a tratamento(s) anterior(es), recaíram dentro de 12 meses de um TCTH alogênico, ou estavam em um segundo ou posterior tratamento de resgate. Entre esses pacientes, a taxa de RC, ajustada ao perfil do paciente no Estudo 2 foi de 23,8% (IC 95%: 19,8% a 27,5%) e a SG mediana foi de 3,3 meses (IC 95%: 2,8 a 3,6 meses).

#### Leucemia Linfoblástica Aguda em Pacientes Pediátricos

No **Estudo 6** (20120215), a segurança e a eficácia de BLINCYTO, em comparação com o tratamento padrão de quimioterapia de consolidação (SOC), foram avaliadas em um estudo randomizado, controlado, aberto, multicêntrico. Os pacientes elegíveis, incluídos e randomizados depois da terapia de indução e de 2 blocos de quimioterapia de consolidação, tinham entre 28 dias e 18 anos de idade, com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco com cromossomo Philadelphia negativo e < 25% de blastos na medula óssea.

Os pacientes foram randomizados em uma razão 1:1 para receber BLINCYTO ou o terceiro bloco de tratamento padrão com quimioterapia de consolidação. Os pacientes no braço de BLINCYTO receberam um ciclo de BLINCYTO como infusão intravenosa contínua de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia durante 4 semanas (a dose diária máxima não excedeu 28 mcg/dia). O ajuste da dose foi possível no caso de eventos adversos. A randomização foi estratificada por idade (1 a 9 anos, < 1 ano e > 9 anos), status da medula óssea determinado ao final do segundo bloco da quimioterapia de consolidação e status da doença residual mínima determinado ao final do ciclo de indução (blastos < 5% com nível de DRM ≥ 10<sup>-3</sup>, blastos < 5% com nível de DRM < 10<sup>-3</sup>, e blastos ≥ 5% e < 25%). Os dados demográficos e as características basais foram bem equilibrados entre os dois braços (consulte a Tabela 8).

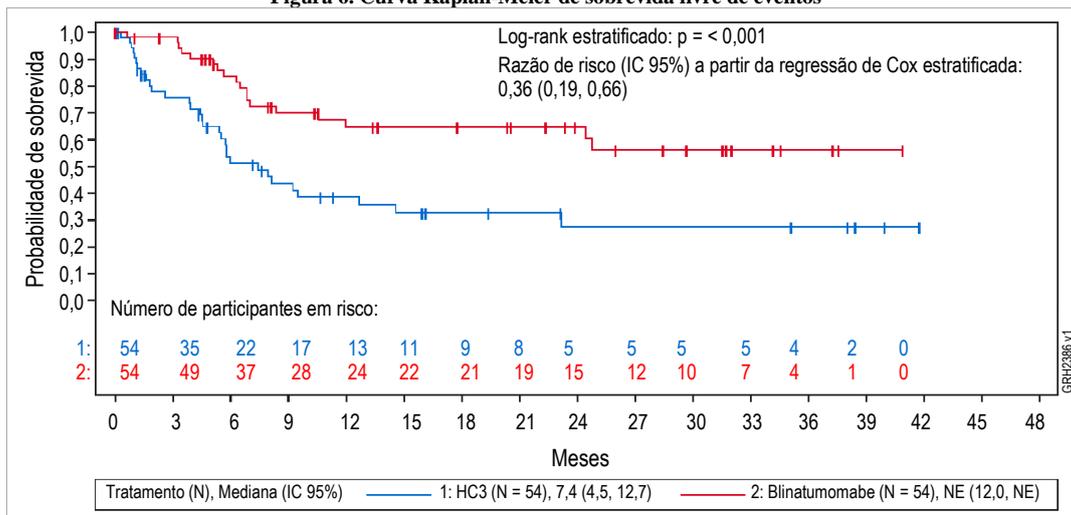
**Tabela 8. Dados demográficos e características basais do Estudo 6**

<b>Características</b>	<b>BLINCYTO (N = 54)</b>	<b>Quimioterapia padrão de tratamento (SOC) (N = 54)</b>
<b>Idade, n (%)</b>		
< 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)
<b>Homens, n (%)</b>		
	30 (55,6)	22 (40,7)
<b>Raça, n (%)</b>		
Índios americanos ou nativos do Alasca	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiáticos	1 (1,9)	3 (5,6)
Negros (ou afro-americanos)	0 (0,0)	3 (5,6)
Nativos do Haváí ou outra ilha do Pacífico	0 (0,0)	0 (0,0)
Outros	3 (5,6)	5 (9,3)
Branços	50 (92,6)	43 (79,6)
<b>Ocorrência e tipo de qualquer anomalia genética, n (%)</b>		
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 MLL	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Outros	9 (16,7)	10 (18,5)
<b>Doença extramedular na recidiva, n (%)</b>		
Não	44 (81,5)	40 (74,1)
Sim	10 (18,5)	14 (25,9)
<b>Citomorfolgia, n (%)</b>		
Blastos < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastos ≥ 5% e < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastos ≥ 25% blastos	0 (0,0)	0 (0,0)
Não avaliável	0 (0,0)	1 (1,9)
<b>Valor de DRM, n (%)<sup>a</sup></b>		
≥ 10 <sup>-4</sup>	29 (53,7)	28 (51,9)
< 10 <sup>-4</sup>	25 (46,3)	26 (48,1)
<b>Tempo do primeiro diagnóstico até a recidiva (meses), n (%)</b>		
< 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)

<sup>a</sup> Valor de DRM (doença residual mínima) determinado por PCR. Se o valor de DRM não pudesse ser determinado por PCR, foi usada citometria de fluxo.

O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos (SLE). O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLE para os pacientes tratados com BLINCYTO em comparação com a quimioterapia padrão de consolidação. Em pacientes que receberam a quimioterapia padrão de consolidação, a estimativa da SLE aos 36 meses pelo método de Kaplan-Meier foi de 26,9% (IC 95%: 13,2%, 42,8%) em comparação a 55,7% (IC 95%: 37,8%, 70,4%) em pacientes que receberam BLINCYTO. Os efeitos do tratamento nos subgrupos (por exemplo, idade, carga tumoral/status da DRM, tempo desde o primeiro diagnóstico até a recidiva), em geral, foram compatíveis com os resultados na população geral. Consulte a Figura 6 e Tabela 9 para ver os resultados de eficácia do Estudo 6.

**Figura 6. Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos**



**Tabela 9. Resultados de eficácia em pacientes pediátricos com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco (Estudo 6)**

	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia padrão (N = 54)
<b>Sobrevida livre de eventos</b>		
Eventos (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, meses [IC 95%]	NE <sup>b</sup> [12,0, NE <sup>b</sup> ]	7,4 [4,5, 12,7]
Razão de risco [IC 95%] <sup>c</sup>	0,36 [0,19, 0,66]	
valor p <sup>d</sup>	< 0,001	
<b>Sobrevida global</b>		
Número de mortes (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Estimativa em 24 meses (%) [IC 95%]	81,1 [65,5, 90,2]	55,8 [36,9, 71,0]
Razão de risco [IC 95%] <sup>c</sup>	0,43 [0,18, 1,01]	
valor p <sup>d,e</sup>	0,047	
<b>Resposta de DRM<sup>f</sup></b>		
DRM $\geq 10^{-4}$ na visita basal, n1/n2 (%) [IC 95%] <sup>g</sup>	27/29 (93,1) [77,2; 99,2]	6/25 (24,0) [9,4; 45,1]
DRM $< 10^{-4}$ na visita basal, n1/n2 (%) [IC 95%] <sup>h</sup>	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]	20/23 (87,0) [66,4; 97,2]
DRM $\geq 10^{-4}$ e $< 10^{-4}$ na visita basal, n1/n2 (%) [IC 95%] <sup>i</sup>	44/49 (89,8) [77,8; 96,6]	26/48 (54,2) [39,2; 68,6]
valor p <sup>g,j</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> O tempo de SLE foi calculado a partir da randomização até a data da recidiva ou carga tumoral  $\geq 5\%$  e  $< 25\%$  de blastos depois de ter alcançado remissão completa (RC), não alcançado a RC ao final do tratamento, neoplasia secundária ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro;

<sup>b</sup> NE = não estimável;

<sup>c</sup> Com base no modelo de Cox estratificado;

<sup>d</sup> O valor p foi gerado a partir do teste log-rank estratificado;

<sup>e</sup> O desfecho não foi testado formalmente e o valor p não foi ajustado por multiplicidade;

<sup>f</sup> Resposta de DRM (doença residual mínima) foi definida como DRM por PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ .

<sup>g</sup> n1: número de pacientes que atingiram a resposta de DRM depois de ter tido DRM basal  $\geq 10^{-4}$ ; n2: número de pacientes com DRM  $\geq 10^{-4}$ ;

<sup>h</sup> n1: número de pacientes que atingiram a resposta de DRM depois de ter tido DRM basal  $< 10^{-4}$ ; n2: número de pacientes com DRM  $\geq 10^{-4}$ ;

<sup>i</sup> n1: número de pacientes que atingiram a resposta de DRM depois de ter tido DRM basal  $\geq 10^{-4}$  ou  $< 10^{-4}$ ; n2: número de pacientes com DRM  $\geq 10^{-4}$ ;

<sup>j</sup> O valor p foi gerado por meio do teste de Cochran Mantel Haenszel.

No **Estudo 7 (MT103-205)**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em 93 pacientes pediátricos com LLA de linhagem de células B precursoras recidivada ou refratária (segunda ou posterior recidiva da medula óssea, qualquer recidiva de medula após TCTH alogênico ou refratária a outros tratamentos, com  $> 25\%$  de blastos na medula óssea).

BLINCYTO foi administrado na forma de infusão intravenosa contínua em doses de 5 a 30 mcg/m<sup>2</sup>/dia. A dose recomendada para este estudo foi determinada como sendo de 5 mcg/m<sup>2</sup>/dia nos Dias 1 a 7 e 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia nos Dias 8 a 28 para o ciclo 1, e 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia nos Dias 1 a 28 para os ciclos subsequentes. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. Os pacientes que responderam a BLINCYTO, mas posteriormente recidivaram tiveram a opção de serem tratados novamente com BLINCYTO.

A população tratada incluiu 70 pacientes que receberam pelo menos 1 infusão de BLINCYTO na dose recomendada; a mediana do número de ciclos de tratamento foi 1 (variação: 1 a 5). Entre os pacientes tratados, a mediana da idade foi de 8 anos (variação: 7 meses a 17 anos). 40 dos 70 (57,1%) foram submetidos a TCTH alogênico antes de receber BLINCYTO, e 39 dos 70 (55,7%) apresentaram doença refratária. A maioria dos pacientes apresentou uma carga tumoral elevada ( $\geq 50\%$  de blastos leucêmicos na medula óssea) na visita basal com uma mediana de 75,5% de blastos na medula óssea.

O desfecho primário foi a taxa de medula óssea M1 ( $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea) sem a evidência de blastos circulantes ou doença extramedular nos primeiros 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Vinte e sete dos 70 pacientes (38,6%) atingiram o desfecho primário. Treze dos 27 pacientes (48,1%) que atingiram o desfecho primário receberam TCTH alogênico.

Vinte e três dos 70 (32,9%) pacientes atingiram RC/RCh\* nos primeiros 2 ciclos de tratamento, com 17 dos 23 (73,9%) ocorrendo no ciclo 1 de tratamento. Quatro pacientes atingiram medula óssea M1, mas não atenderam aos critérios de recuperação sanguínea periférica para RC ou RCh\*, 2 pacientes (2,9%) atingiram medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto e 4 (5,7%) atingiram remissão parcial. Onze dos 23 pacientes (47,8%) que atingiram RC/RCh\* receberam um TCTH alogênico. O RC/RCh\* para pacientes menores de 2 anos de idade foi de 50% (5/10), para pacientes de 2 a 6 anos foi de 35,0% (7/20) e para pacientes com 7 a 17 anos foi de 27,5% (11/40).

Observe a Tabela 10 para os resultados de eficácia do Estudo 7.

**Tabela 10. Resultados de Eficácia em Pacientes < 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precursor de Linhagem B Recidiva ou Refratária (Estudo 7)**

	<b>N = 70</b>
RC <sup>a</sup> / RCh <sup>*b</sup> , n (%) [IC 95%]	23 (32,9%) [22,1% a 45,1%]
RC, n (%) [IC 95%]	12 (17,1%) [9,2% a 28,0%]
RCh <sup>*c</sup> , n (%) [IC 95%]	11 (15,7%) [8,1% a 26,4%]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto <sup>c</sup> , n (%) [IC 95%]	2 (2,9%) [0,3% a 9,9%]
Remissão parcial <sup>d</sup> , n (%) [IC 95%]	4 (5,7%) [1,6% a 14,0%]
Resposta de DRM para RC/RCh <sup>*e</sup> , n1/n2 <sup>f</sup> (%) [IC 95%]	12/23 (52,2%) [30,6 a 73,2]
RC, n1/n2 <sup>f</sup> (%) [IC 95%]	7/12 (58,3%) [27,7 a 84,8]
RCh <sup>*g</sup> , n1/n2 <sup>f</sup> (%) [IC 95%]	5/11 (45,5%) [16,7 a 76,6]
Sobrevida livre de recidiva <sup>g</sup> (SLR) <sup>f</sup> mediana para RC/RCh* [IC 95%]	6,0 meses [1,4 a 12,0 meses]
Sobrevida global mediana [IC 95%]	7,5 meses [4,0 a 11,8 meses]

a. A RC foi definida como medula óssea M1 ( $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea), sem evidência de blastos circulantes ou de doença extramedular e recuperação completa das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 100.000/\text{microlitros}$  e contagem absoluta de neutrófilos [CAN]  $> 1.000/\text{microlitros}$ ).

b. A RCh\* foi definida como medula M1 ( $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea), sem evidência de blastos circulantes ou de doença extramedular e recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas (plaquetas  $> 50.000/\text{microlitros}$  e CAN  $> 500/\text{microlitros}$ ).

c. Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos foi definida como  $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea, sem evidência de blastos circulantes ou de doença extramedular e recuperação insuficiente das contagens periféricas: plaquetas  $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$  e/ou CAN  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ .

d. A remissão parcial foi definida como o desaparecimento completo de blastos circulantes e obtenção de status de medula M2 ( $\geq 5\%$  ou  $< 25\%$  de células blásticas) e surgimento de células progenitoras normais.

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

f. n1: número de pacientes que atingiram resposta de DRM e o respectivo status de remissão; n2: número de pacientes que atingiram o respectivo status de remissão. Um respondedor a RC/RCh\* com dados de DRM ausentes foi considerado como um não respondedor a DRM.

g. Recidiva foi definida como recidiva hematológica (blastos na medula óssea maior que 25% após RC) ou uma recidiva extramedular.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Foram observadas respostas farmacodinâmicas imunes consistentes nos pacientes estudados. Durante a infusão intravenosa contínua ao longo de 4 semanas, a resposta farmacodinâmica foi caracterizada pela ativação e redistribuição inicial das células T, rápida depleção das células B periféricas, e elevação transitória das citocinas.

A redistribuição das células T periféricas (ou seja, adesão das células T ao endotélio dos vasos sanguíneos e/ou a transmigração para os tecidos) ocorreu após o início da infusão de BLINCYTO ou do escalonamento de dose. As contagens de células T inicialmente declinaram dentro de 1 a 2 dias e em seguida voltaram aos valores basais dentro 7 a 14 dias na maioria dos pacientes. O aumento das contagens de células T acima da fase basal (expansão das células T) foi observado em poucos pacientes.

As contagens de células B periféricas diminuíram rapidamente a valores indetectáveis durante o tratamento nas doses  $\geq 5 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{dia}$  ou  $\geq 9 \text{ mcg}/\text{dia}$  na maioria dos indivíduos. Não foi observada recuperação da contagem de células B periféricas durante o período de 2 semanas sem tratamento com BLINCYTO entre os ciclos de tratamento. Ocorreu depleção incompleta das células B nas doses de  $0,5 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{dia}$  e  $1,5 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{dia}$  e em poucos não respondedores em doses mais altas.

As citocinas incluindo IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , e IFN- $\gamma$  foram medidas, e IL-6, IL-10, e IFN- $\gamma$  estavam mais elevadas. A elevação transitória das citocinas foi observada nos primeiros 2 dias após o início da infusão de BLINCYTO. As concentrações elevadas de citocinas voltaram ao valor basal dentro de 24 a 48 horas durante a infusão. Nos ciclos de tratamento subsequentes, a elevação das citocinas ocorreu em menos pacientes com menor intensidade em comparação com as 48 horas iniciais do primeiro ciclo de tratamento.

## Classe Farmacológica

Molécula bispecífica ativadora das células T (BiTE®).

## Mecanismo de Ação

O blinatumomabe é uma molécula bispecífica ativadora de células T (BiTE®) que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas conectando o CD3 no complexo do receptor de células T (TCR) com o CD19 nas células B benignas e malignas. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um TCR específico ou de antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) das células-alvo. O blinatumomabe medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias, e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+.

## Experiência pós-comercialização

A frequência é fornecida por categoria do CIOMS [por ex., Muito Comum ( $\geq 10\%$ ), Comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), Incomum ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), Raro ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), Muito Raro ( $< 0,01\%$ ) e Desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis)].

As colunas Frequência e Natureza/Gravidade/Seriedade são textos opcionais, dependendo dos requisitos regionais/locais].

Reação Adversa	Frequência	Natureza/Gravidade/Seriedade
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Pancreatite	Incomum	Foram relatados eventos graves, de risco à vida e fatais*
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Distúrbio do Nervo Craniano**	Incomum	Foram relatados eventos graves
Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes	Desconhecida	Foram relatados eventos graves

\* Vide Advertências Especiais e Precauções de Uso

\*\* Grupo de Termos de Alto Nível (HLGT)

## Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. A imunogenicidade de BLINCYTO foi avaliada usando um imunoenensaio de rastreamento com tecnologia de detecção eletroquimioluminescência (ECL) para a detecção da ligação de anticorpos antiblinatumomabe. Para pacientes cujos soros foram positivos no teste de imunoenensaio, foi realizado um ensaio biológico *in vitro* para detectar anticorpos neutralizantes.

Nos estudos clínicos de pacientes adultos tratados com BLINCYTO, menos de 2% tiveram teste positivo para anticorpos antiblinatumomabe. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antiblinatumomabe, a maioria teve atividade neutralizante *in vitro*. A formação de anticorpos antiblinatumomabe pode afetar a farmacocinética de BLINCYTO.

De modo geral, a totalidade das evidências clínicas corrobora com o achado de que os anticorpos antiblinatumomabe não sugerem nenhum impacto clínico sobre a segurança ou a eficácia do Blincyto.

Nenhum anticorpo antiblinatumomabe foi detectado em estudos clínicos de pacientes pediátricos com LLA recidiva ou refratária com BLINCYTO.

A detecção da formação de anticorpos antiblinatumomabe é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de formação de anticorpos (incluindo anticorpo neutralizante) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, a manipulação da amostra, o tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes, e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos antiblinatumomabe com a incidência de anticorpos a outros produtos pode não ser correta.

## Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de blinatumomabe parece linear ao longo de uma variação de dose de 5 a 90 mcg/m<sup>2</sup>/dia (aproximadamente equivalente a 9 a 162 mcg/dia) em pacientes adultos. Após infusão intravenosa contínua, a concentração sérica no estado de equilíbrio dinâmico ( $C_{ss}$ ) foi alcançada dentro de um dia e permaneceu estável ao longo do tempo. O aumento nos valores médios de  $C_{ss}$  foi aproximadamente proporcional à dose na variação testada. Nas doses clínicas de 9 mcg/dia e 28 mcg/dia para o tratamento de LLA recidivada ou refratária, a  $C_{ss}$  média (DP) foi de 228 (356) pg/mL e 616 (537) pg/mL, respectivamente.

A farmacocinética de blinatumomabe em pacientes com LLA de células B com DRM positiva foi similar a pacientes com LLA recidivada ou refratária.

## Distribuição

O volume de distribuição médio estimado baseado na fase terminal ( $V_z$ ) foi de 4,35 (2,45) L com infusão intravenosa contínua de blinatumomabe.

## Metabolismo

A via metabólica de blinatumomabe não foi caracterizada. Tal como outras terapias com proteínas, espera-se que BLINCYTO seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos pelas vias catabólicas.

## Eliminação

O *clearance* sistêmico médio estimado com infusão intravenosa contínua em pacientes recebendo blinatumomabe nos estudos clínicos foi de 3,11 (2,98) L/h. A meia vida média foi de 2,10 (1,41) horas. Quantidades insignificantes de blinatumomabe foram excretadas na urina nas doses clínicas testadas.

### **Peso Corpóreo, Área de Superfície Corpórea, Sexo e Idade**

Uma análise farmacocinética da população foi realizada para avaliar os efeitos das características demográficas sobre a farmacocinética de blinatumomabe. As análises farmacocinéticas da população sugerem que idade (0,62 a 80 anos de idade) e gênero não influenciam a farmacocinética de blinatumomabe em pacientes pediátricos. A área de superfície corpórea (0,4 a 2,70 m<sup>2</sup>) não influencia a farmacocinética de blinatumomabe, no entanto, a relevância clínica deste efeito é desconhecida.

### **Insuficiência Renal**

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética de blinatumomabe em pacientes com insuficiência renal.

A análise farmacocinética mostrou uma diferença de aproximadamente 2 vezes nos valores médios de clearance de blinatumomabe entre indivíduos com disfunção renal moderada e função renal normal. Visto que foi observada elevada variabilidade intraindividual (CV% até 96,8%), e os valores de *clearance* em indivíduos com insuficiência renal ficaram essencialmente dentro da variação observada em indivíduos com função renal normal, não é esperado impacto da função renal clinicamente significativo na evolução clínica.

### **Pediátricos**

A farmacocinética de blinatumomabe parece linear ao longo de uma variação de dose de 5 a 30 mcg/m<sup>2</sup>/dia em pacientes pediátricos. Em doses recomendadas de 5 e 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia para o tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária, os valores de concentração de estado de equilíbrio dinâmico (C<sub>ss</sub>) média (SD) foram 162 (179) e 533 (392) pg/mL, respectivamente. O volume de distribuição (V<sub>d</sub>) estimado médio (SD), o clearance (CL) e a meia-vida terminal (t<sub>1/2,z</sub>) foram 3,91 (3,36) L/m<sup>2</sup>, 1,88 (1,90) L/h/m<sup>2</sup> e 2,19 (1,53) horas, respectivamente. A farmacocinética do blinatumomabe em pacientes com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco foi comparável a de pacientes com LLA de linhagem B recidivada ou refratária.

### **Dados de Segurança Pré-Clínica/Toxicologia não Clínica**

O blinatumomabe apresenta reação cruzada apenas no chimpanzé. Conseqüentemente, os dados de segurança pré-clínica com blinatumomabe são limitados. Uma molécula substituta murina com atividade biológica semelhante em camundongos foi desenvolvida para uso em testes não clínicos. Dados de estudos de duração de até 13 semanas com a molécula substituta murina em camundongos revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo liberação de citocinas, redução nas contagens de leucócitos, depleção de células B, reduções nas células T, e redução da celularidade em tecidos linfóides. Estas alterações foram revertidas após a cessação do tratamento.

### **Mutagenicidade**

Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade com blinatumomabe; contudo, não é esperado que blinatumomabe altere o *DNA* ou os cromossomos.

### **Carcinogenicidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com blinatumomabe.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

### **Hipersensibilidade**

BLINCYTO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a blinatumomabe ou a qualquer componente da formulação do produto.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Eventos Neurológicos, incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)**

Eventos neurológicos, incluindo ICANS, foram observados em pacientes recebendo BLINCYTO. Entre os pacientes que apresentaram um evento neurológico, o tempo mediano até o primeiro evento esteve dentro das primeiras duas semanas de tratamento com BLINCYTO e a maioria dos eventos se resolveu. Em raros casos, um evento neurológico levou à descontinuação do tratamento. Eventos neurológicos de Grau 3 ou superior (grave ou que ameace a vida) após o início da administração de BLINCYTO incluíram encefalopatia, convulsões, distúrbios da fala, perturbações da consciência, confusão e desorientação, e distúrbios de coordenação e de equilíbrio. Alguns eventos foram relatados com um desfecho fatal.

Há experiência limitada com BLINCYTO em pacientes com LLA ativa no sistema nervoso central (SNC) ou uma história de eventos neurológicos. Os pacientes com uma história ou presença de patologia do SNC clinicamente relevante foram excluídos dos estudos clínicos.

Pacientes recebendo BLINCYTO devem ser clinicamente monitorados para sinais e sintomas de eventos neurológicos, incluindo ICANS. O manejo desses sinais e sintomas pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO e/ou o tratamento com corticosteroides, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

### **Infecções**

Pacientes com LLA são imunocomprometidos e conseqüentemente têm maior risco de infecções graves. Em pacientes recebendo BLINCYTO, foram observadas infecções graves, incluindo sepse, pneumonia, bacteremia, infecções oportunistas, e infecções no local do cateter, algumas das quais que ameaçam a vida ou fatais. Há experiência limitada com BLINCYTO em pacientes com uma infecção ativa não controlada.

Monitore os pacientes para sinais e sintomas de infecção e trate adequadamente vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

BLINCYTO deve ser preparado por profissionais treinados adequadamente em manipulações assépticas e em misturas de drogas oncológicas. A técnica asséptica deve ser estritamente observada durante a preparação da solução para infusão e ao realizar os cuidados com o cateter de rotina vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

### **Síndrome de Liberação de Citocinas**

A síndrome de liberação de citocinas (SLC), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi relatada em pacientes recebendo BLINCYTO.

Eventos adversos sérios que podem ser associados com a SLC incluíram pirexia, astenia, cefaleia, hipotensão, aumento da bilirrubina total, e náusea; esses eventos raramente levaram à descontinuação de BLINCYTO. Em alguns casos, foram relatadas coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome de permeabilidade capilar (SPC), e histiocitose hemofagocítica/síndrome da ativação do macrófago (LHH/SAM) no cenário da SLC. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas desses eventos.

Para mitigar o risco de SLC, é importante iniciar BLINCYTO (ciclo 1, dias 1 a 7) na dose inicial recomendada na Tabela 12. O manejo de eventos de SLC pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Reações à infusão**

As reações à infusão podem ser clinicamente indistinguíveis de manifestações da síndrome de liberação de citocinas (SLC) vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”.

Os pacientes devem ser observados de perto para reações à infusão, especialmente durante a primeira infusão do primeiro ciclo, e tratados adequadamente. O manejo das reações à infusão pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Síndrome de Lise Tumoral**

A síndrome de lise tumoral (SLT), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi observada em pacientes recebendo BLINCYTO.

Medidas profiláticas adequadas incluindo hidratação devem ser usadas para a prevenção da SLT durante o tratamento com BLINCYTO. Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas da SLT. O manejo desses eventos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Neutropenia e Neutropenia Febril**

Neutropenia e neutropenia febril, incluindo casos que ameaçam a vida, foram observadas em pacientes recebendo BLINCYTO. Monitore os parâmetros laboratoriais (incluindo, mas não limitando a contagem das células brancas do sangue e contagem absoluta de neutrófilos) durante a infusão de BLINCYTO e trate adequadamente.

#### **Erros de Medicação**

Foram observados erros de medicação no tratamento com BLINCYTO. É muito importante que as instruções para a preparação (incluindo a mistura) e administração sejam rigorosamente seguidas para minimizar erros de medicação (incluindo subdosagem e superdosagem) vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Elevação das Enzimas Hepáticas**

O tratamento com BLINCYTO foi associado com elevações transitórias nas enzimas hepáticas. A maioria desses eventos foi observada dentro da primeira semana do início de BLINCYTO e não necessitou interrupção ou descontinuação de BLINCYTO.

Monitore a alanina aminotransferase (*ALT*), o aspartato aminotransferase (*AST*), a gama-glutamil transferase (*GGT*), e a bilirrubina total do sangue antes do início e durante o tratamento com BLINCYTO.

#### **Pancreatite**

Pancreatite, de risco à vida ou fatal, foi relatada em pacientes recebendo BLINCYTO em estudos clínicos e na configuração pós-comercialização. A terapia com altas doses de esteroides pode ter contribuído, em alguns casos, para a pancreatite.

Avaliação de pacientes que desenvolveram sinais e sintomas de pancreatite. O manejo da pancreatite pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Leucoencefalopatia**

Foram observadas alterações nas imagens da ressonância magnética (RM) de crânio mostrando leucoencefalopatia em pacientes recebendo BLINCYTO, especialmente em pacientes com tratamento anterior com irradiação craniana e quimioterapia antileucêmicas (incluindo metotrexato em dose sistêmica elevada ou citarabina intratecal). A significância clínica dessas alterações de imagem é desconhecida.

#### **Recidiva com CD19 negativo**

A perda da expressão de CD19 em casos de recidiva de LLA de células precursoras de linhagem B foi notificada em pacientes que receberam BLINCYTO em estudos clínicos e na fase pós comercialização. BLINCYTO não é recomendado para pacientes com doença CD19 negativo, incluindo aqueles que tiveram recidiva com doença negativa para CD19 após a terapia anti-CD19. Deve ser dada especial atenção à avaliação da expressão de CD19 ao examinar a medula óssea.

#### **Conversão da linhagem de LLA para Leucemia Mieloide Aguda (LMA)**

A conversão da linhagem de LLA para LMA foi notificada em pacientes que receberam BLINCYTO em estudos clínicos e na fase pós comercialização. Pacientes com anormalidades imunofenotípicas e/ou citogenéticas no diagnóstico inicial de LLA de células precursoras de linhagem B devem ser monitorados rigorosamente quanto à presença de LMA por estarem predispostos à conversão de linhagem para LMA.

#### **Interações com Outros Medicamentos e Outras Formas de Interação**

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com BLINCYTO. Não é esperado que BLINCYTO afete as atividades das enzimas do CYP450 vide “**Propriedades farmacocinéticas**”.

#### **Imunização**

A segurança da imunização com vacinas com vírus vivos durante ou após a terapia com BLINCYTO não foi estudada. A vacinação com vacinas com vírus vivos não é recomendada por pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com BLINCYTO, durante o tratamento e até a recuperação dos linfócitos B até os valores normais após o último ciclo de BLINCYTO.

#### **Precauções Especiais**

##### **Gravidez**

A segurança e a eficácia de BLINCYTO em mulheres grávidas não foram estabelecidas. Em um estudo de toxicidade conduzido em camundongos usando uma molécula substituta murina, não houve indicação de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. As

depleções esperadas das células B e T foram observadas nas camundongas grávidas, mas os efeitos hematológicos não foram avaliados nos fetos.

Estudos com animais nem sempre são preditivos da resposta humana. Portanto, não é conhecido se BLINCYTO pode causar dano ao feto quando administrado a uma mulher grávida e BLINCYTO deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto.

Mulheres que podem engravidar devem usar anticoncepcionais durante e por pelo menos 48 horas após o tratamento com BLINCYTO.

Devido ao potencial de depleção dos linfócitos B em lactentes após a exposição a BLINCYTO durante a gravidez, os linfócitos B do lactente devem ser monitorados antes de iniciar a administração de vacinas com vírus vivos. Vacinas com vírus vivos podem ser administradas quando os linfócitos B estiverem dentro do intervalo normal.

**Categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

Não é conhecido se os ingredientes no BLINCYTO passam para o leite materno. Em função do potencial de BLINCYTO em causar efeitos adversos em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante e por pelo menos 48 horas após o tratamento com BLINCYTO.

#### **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **Fertilidade**

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos de BLINCYTO sobre a fertilidade. Não houve efeitos sobre os órgãos reprodutivos do rato macho ou fêmea nos estudos de toxicidade de 13 semanas com a molécula substituta murina.

#### **Pediatria**

A segurança e a eficácia do BLINCYTO foram estabelecidas em pacientes pediátricos com LLA de células B precursoras refratária ou recidivada com cromossomo Philadelphia negativo em dois estudos abertos: um estudo de fase 1/2 de braço único (Estudo 7, MT103-205) e um estudo de fase 3 randomizado, controlado (Estudo 6, 20120215).

No estudo de fase 1/2 aberto, de braço único (Estudo 7, MT103-205) de 93 pacientes pediátricos, 70 pacientes (7 meses a 17 anos de idade) receberam a dose recomendada (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). Para cada ciclo de tratamento, BLINCYTO foi administrado na forma de infusão intravenosa contínua por 28 dias (4 semanas) seguida por um intervalo livre de tratamento de 14 dias (2 semanas). BLINCYTO foi administrado em 5 mcg/m<sup>2</sup>/dia nos Dias 1 a 7 (semana 1) e 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia nos Dias 8 a 29 (semanas 2 até 4) do ciclo 1; e 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia nos Dias 1 a 28 dos ciclos subsequentes.

Na fase de avaliação de dose do estudo 7, 1 paciente apresentou um evento fatal de insuficiência cardíaca no cenário de risco à vida de síndrome de liberação de citocinas (SLC) e síndrome de lise tumoral (SLT) a uma dose de 30 mcg/m<sup>2</sup>/dia (superior à máxima tolerada/recomendada) (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

No estudo de fase 3 randomizado, controlado e aberto (Estudo 6, 20120215) de 108 pacientes pediátricos, 54 pacientes (1 a 18 anos de idade) receberam a dose recomendada de BLINCYTO para LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco (consulte a seção Resultados de eficácia). Depois da indução e dois blocos de quimioterapia de consolidação, foi administrado um ciclo de BLINCYTO em infusão intravenosa contínua por 28 dias (4 semanas). BLINCYTO foi administrado na dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia (sem exceder 28 mcg/dia) nos dias 1 a 28 (semanas 1 a 4) em pacientes com < 25% de blastos na medula óssea.

O perfil de segurança do BLINCYTO no estudo 6 (20120215) é consistente com o da população pediátrica com LLA de linhagem B recidivada ou refratária que foi estudada.

#### **Idosos**

Em geral, a segurança e a eficácia foram similares entre os pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) e os pacientes com idade inferior a 65 anos tratados com BLINCYTO. Contudo, os pacientes idosos podem ser mais suscetíveis a eventos neurológicos sérios, como distúrbio cognitivo, encefalopatia e confusão.

#### **Insuficiência Hepática**

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética utilizando BLINCYTO em pacientes com insuficiência hepática.

#### **Insuficiência Renal**

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética utilizando BLINCYTO em pacientes com insuficiência renal vide “**Propriedades farmacocinéticas**”.

#### **Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de BLINCYTO sobre a capacidade de dirigir e de operar máquinas. Contudo, devido ao potencial para eventos neurológicos, os pacientes recebendo BLINCYTO devem abster-se de dirigir, envolver-se em ocupações perigosas ou atividades como operar maquinário pesado ou potencialmente perigoso enquanto BLINCYTO estiver sendo administrado. Os pacientes devem ser alertados de que podem apresentar eventos neurológicos.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os resultados de um teste *in vitro* nos hepatócitos de seres humanos sugerem que blinatumomabe não afetou a atividade das enzimas do CYP450.

A elevação temporária das citocinas pode afetar a atividade das enzimas do CYP450. Com base nos modelos farmacocinéticos baseados fisiologicamente (*PBPK*), o efeito da elevação temporária das citocinas sobre a atividade das enzimas do CYP450 é inferior a 30%, com duração inferior a uma semana; o efeito sobre as exposições a substratos CYP450 sensíveis são menores que 2 vezes. Assim, a elevação das citocinas mediada por blinatumomab parece ter um baixo potencial de interação medicamentosa clinicamente significativa.

## 7. CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Incompatibilidades

BLINCYTO é compatível com bolsas de infusão/bomba de poliolefina, PVC não dietilhexilftalato (sem DEHP), ou de etil vinil acetato (EVA).

**Frasco de BLINCYTO:** manter sob refrigeração (2°C a 8°C).

**Frasco de Solução Estabilizante IV:** manter sob refrigeração (2°C a 8°C).

**Prazo de validade:** 60 meses.

**Tabela 11: Requisitos de Armazenamento para BLINCYTO e para a Solução Estabilizante IV**

Tempo máximo de armazenamento para frasco de BLINCYTO liofilizado e para a Solução Estabilizante IV*	Tempo máximo de armazenamento do frasco de BLINCYTO reconstituído*		Tempo máximo de armazenamento (incluindo tempo de infusão) da bolsa IV preparada contendo Solução para Infusão de BLINCYTO	
30°C	30°C	Refrigerado 2°C a 8°C	30°C	Refrigerado 2°C a 8°C
8 horas	4 horas	24 horas	96 horas <sup>†</sup>	10 dias <sup>†</sup>

\* Enquanto armazenado, proteger os frascos de BLINCYTO e da Solução Estabilizante IV da luz.

<sup>†</sup> Se a bolsa IV contendo a solução de BLINCYTO para infusão não for administrada dentro dos prazos e temperaturas indicados, ela deverá ser descartada; não deve ser refrigerada novamente.

### Precauções Especiais para Armazenamento

Enquanto armazenado, proteger os frascos de BLINCYTO e de Solução Estabilizante IV da luz. Não congelar.

Armazenar e transportar a bolsa IV preparada contendo solução para infusão de BLINCYTO em 2°C a 8°C. Enviar na embalagem que foi validada para manter a temperatura dos conteúdos em 2°C a 8°C. Não congelar.

### Natureza e Conteúdo do Recipiente

Tamanho da embalagem: 1 frasco de BLINCYTO e 1 frasco de Solução Estabilizante IV.

Cada embalagem de BLINCYTO contém:

- BLINCYTO fornecido em um frasco de uso único como um pó liofilizado branco a esbranquiçado, estéril, sem conservantes, (38,5 mcg/frasco) e;
- Solução Estabilizante IV fornecida em um frasco de vidro de 10 mL de uso único como uma solução clara, incolor a ligeiramente amarela, estéril, sem conservantes.

### Não usar a Solução Estabilizante IV para reconstituir BLINCYTO.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use o medicamento com prazo de validade vencido.** Guarde-o em sua embalagem original.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária

Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização.

As bolsas de infusão de BLINCYTO devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas, ou 96 horas.

### Dosagem

BLINCYTO é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas) livres de

tratamento. Os pacientes podem receber 2 ciclos de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação com BLINCYTO.

Terapia de manutenção de até 4 ciclos adicionais pode ser utilizada seguindo o tratamento de consolidação.

Ver Tabela 12 para a dose diária recomendada por peso do paciente. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para pacientes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a área de superfície corporal (ASC).

**Tabela 12. Dosagem Recomendada de BLINCYTO para Tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária**

Ciclo	Peso do Paciente	
	Maior ou Igual a 45 kg (dose-fixa)	Menos de 45 kg (dose baseada na ASC)
<u>Ciclo de Indução 1</u>		
Dias 1-7	9 mcg/dia	5 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceda 9 mcg/dia)
Dias 8-28	28 mcg/dia	15 mcg/m <sup>2</sup> /day (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
<u>Ciclo de Indução 2</u>		
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
<u>Ciclos de Consolidação 3-5</u>		
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	Intervalo de 14 dias livres de tratamento
<u>Terapia de Manutenção Contínua 6-9</u>		
Dias 1-28	28 mcg/dia	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceda 28 mcg/dia)
Dias 29-84	Intervalo de 56 dias livres de tratamento	Intervalo de 56 dias livres de tratamento

#### Recomendações de Pré-Medicação e Medicação Adicional

Quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com BLINCYTO para prevenir a recidiva da LLA no sistema nervoso central.

As recomendações de pré-medicação adicional são as seguintes:

Grupo de Paciente	Pré-medicação
Adultos	Pré-mediar com 20 mg de dexametasona, via intravenosa, 1 hora antes da primeira dose de BLINCYTO de cada ciclo.
Pediátricos	Pré-mediar com 10 mg/m <sup>2</sup> de dexametasona (não exceda 20 mg), via oral ou intravenosa, 6 a 12 horas antes do início de BLINCYTO (Dia 1 do ciclo 1), seguido de pré-medicação com 5 mg/m <sup>2</sup> de dexametasona, via oral ou intravenosa, 30 minutos antes do início de BLINCYTO (Dia 1 do ciclo 1).

#### Tratamento da LLA de células B DRM positiva

Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 3 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização.

As bolsas de infusão de BLINCYTO devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas.

#### Dosagem

BLINCYTO é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas). Os pacientes podem receber 1 ciclo de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação com BLINCYTO.

Ver Tabela 13 para a dose diária recomendada.

**Tabela 13. Dose Recomendada de BLINCYTO Para Tratamento da LLA linhagem B com DRM positiva**

Peso do Paciente	Ciclo (s) de Tratamento	
	Dias 1-28	Dias 29-42
Maior ou igual a 45 kg (dose fixa)	28 mcg/dia	Intervalo de 14 dias livres de tratamento-

#### Recomendações de Pré-Medicação e Medicação Adicional

Quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com BLINCYTO para prevenir a recidiva da LLA no sistema nervoso central.

Grupo do Paciente	Pré-medicação
Adultos	Pré-medicação com 100 mg de prednisona intravenosa ou equivalente (exemplo dexametasona 16 mg) 1 hora antes da primeira dose de cada ciclo de BLINCYTO.

#### Tratamento Pré-fase para Pacientes com Elevada Carga Tumoral

Para pacientes com  $\geq 50\%$  de blastos leucêmicos na medula óssea ou  $> 15.000/\text{microlitros}$  nas contagens de blastos leucêmicos do sangue periférico tratar com dexametasona (não exceder 24 mg/dia).

#### Ajustes de Dose

Se a interrupção após um evento adverso não for superior a 7 dias, continue o mesmo ciclo até um total de 28 dias de infusão, incluindo os dias antes e após a interrupção naquele ciclo. Se a interrupção devido a um evento adverso for superior a 7 dias, inicie um novo ciclo.

Toxicidade	Grau*	Pacientes com 45 kg ou Mais	Pacientes com Menos de 45 kg
Síndrome de Liberação de Citocina (SLC)	Grau 3	Interrompa BLINCYTO até resolução, então reinicie BLINCYTO a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.	Interrompa BLINCYTO até resolução, então reinicie BLINCYTO a 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia. Aumente para 15 mcg/m <sup>2</sup> /dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.
	Grau 4	Descontinue BLINCYTO permanentemente.	
Eventos Neurológicos, incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)	Convulsão	Descontinue BLINCYTO permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.	
	ICANS grau 2	Considere a administração de corticosteroides e/ou a realização de outras ações, conforme clinicamente indicado.	
	Eventos neurológicos, incluindo ICANS Grau 3	Interrompa BLINCYTO até que o evento neurológico seja no máximo Grau 1 (leve) e por pelo menos 3 dias, então reinicie BLINCYTO a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Para o reinício, pré-medique com 24 mg de dexametasona com redução gradual em 4 dias. Como profilaxia secundária, considere medicação anticonvulsivante apropriada. Se a toxicidade ocorreu a 9 mcg/dia, ou se a toxicidade levar mais de 7 dias para se resolver, descontinue BLINCYTO permanentemente.	Interrompa BLINCYTO até que o evento neurológico seja no máximo Grau 1 (leve) e por pelo menos 3 dias, então reinicie BLINCYTO a 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia. Aumente para 15 mcg/m <sup>2</sup> /dias após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Considere medicação anticonvulsivante apropriada. Se a toxicidade ocorreu a 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia, ou se a toxicidade levar mais de 7 dias para se resolver, descontinue BLINCYTO permanentemente.
		No caso de ICANS, administre corticosteroides e faça o manejo de acordo com as diretrizes práticas atuais	
	Eventos neurológicos, incluindo ICANS Grau 4	Descontinue BLINCYTO permanentemente. No caso de ICANS, administre corticosteroides e faça o manejo de acordo com as diretrizes práticas atuais.	
Outras Reações Adversas Clinicamente Relevantes	Grau 3 (Excluindo infecções)	Interrompa BLINCYTO até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve), então reinicie BLINCYTO a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias se a toxicidade não recidivar.	Interrompa BLINCYTO até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve), então reinicie BLINCYTO a 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia. Aumente para 15 mcg/m <sup>2</sup> /dia após 7 dias se a toxicidade não recidivar.
	Grau 4	Considere a descontinuação de BLINCYTO permanentemente.	

\* Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE). Grau 3 é grave, e Grau 4 é de risco à vida.

#### Preparação Especial e Considerações

É muito importante que as instruções para a preparação (incluindo mistura) e administração fornecidas nesta seção sejam rigorosamente seguidas para minimizar os erros de medicação (incluindo a subdosagem e a superdosagem) vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

#### Troca da Bolsa IV

A bolsa intravenosa deve ser trocada por um profissional de saúde por razões de esterilidade.

O BLINCYTO pode ser infundido durante 24 horas (sem conservantes), 48 horas (sem conservantes), 72 horas (sem conservantes) e 96 horas (sem conservantes). A escolha entre 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas para a duração da infusão deve ser feita pelo médico, considerando a frequência das trocas da bolsa de infusão e o peso do paciente.

Para preparação, reconstituição e administração de BLINCYTO:

- Vide “**Administração**” para infusão durante 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas utilizando cloreto de sódio 0,9%.

#### Preparação Asséptica

Observe rigorosamente a técnica asséptica ao preparar a solução para infusão visto que os frascos de BLINCYTO não contêm conservantes antimicrobianos. Para evitar a contaminação acidental, prepare BLINCYTO de acordo com as normas de assepsia incluindo, mas não se limitando a:

- Preparar em uma capela de fluxo laminar ou câmara de segurança biológica utilizando precauções padrão para o manuseio seguro de agentes intravenosos.
- Garantir que a área de mistura possui especificações ambientais adequadas, confirmadas por monitoramento periódico.
- Garantir que o pessoal seja apropriadamente treinado em manipulações assépticas e mistura de medicamentos oncológicos.
- Garantir que o pessoal use vestuário de proteção apropriado e luvas.
- Garantir que as luvas e as superfícies estejam desinfetadas.

### Conteúdo da embalagem

Uma embalagem de BLINCYTO inclui 1 frasco de BLINCYTO e 1 frasco de Solução Estabilizante IV.

- **Não use a de Solução Estabilizante IV para reconstituição de BLINCYTO.** A Solução Estabilizante IV é fornecida com a embalagem BLINCYTO e é utilizada para revestir a bolsa intravenosa antes da adição de BLINCYTO reconstituído para evitar a aderência de BLINCYTO às bolsas intravenosas e no equipo intravenoso.
- Mais de 1 embalagem de BLINCYTO pode ser necessária para preparar a dose recomendada.

### Informação de Incompatibilidade

BLINCYTO é incompatível com bolsas de dietilhexilftalato (DEHP) devido a possibilidade de formação de partículas que levam a turbidez da solução.

- Use bolsas de infusão/cassetes de bomba de poliolefina livre de PVC DEHP, ou etil vinil acetato (EVA);
- Use equipos intravenosos de poliolefina livre de PVC DEHP, ou EVA.

### Preparação e administração de BLINCYTO como infusão por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas

Reconstitua o frasco de BLINCYTO em água estéril para injetáveis sem conservantes. Não reconstitua os frascos de BLINCYTO com a solução estabilizante IV.

Para preencher o equipo, use apenas a solução na bolsa que contém a solução final preparada de BLINCYTO para infusão. Não preencha com cloreto de sódio 0,9%.

### Reconstituição de BLINCYTO para infusão por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas

- Determine o número de frascos de BLINCYTO necessários para a dose e a duração da infusão.
- Reconstitua cada frasco de BLINCYTO usando **3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes**, direcionando a água ao longo das paredes do frasco de BLINCYTO e não diretamente no pó liofilizado. A concentração resultante para cada frasco de BLINCYTO é de 12,5 mcg/mL.
  - Não reconstitua os frascos de BLINCYTO com a solução estabilizante IV.
- **Homogenize suavemente o conteúdo para evitar o excesso de espuma.**
  - Não agite.
- **Inspecione visualmente a solução reconstituída para matéria particulada e descoloração durante a reconstituição e antes da infusão.** A solução resultante deve ser clara a discretamente opalescente, incolor a discretamente amarela.
  - Não utilize se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

### Preparação da Bolsa de Infusão de BLINCYTO para 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas de infusão

Verifique a dose prescrita e a duração da infusão para cada bolsa de infusão de BLINCYTO. Para minimizar erros, **utilize os volumes específicos descritos nas Tabelas 14 e 15 para preparar a bolsa de infusão de BLINCYTO.**

- Tabela 14 para pacientes com peso igual ou superior a 45 kg
  - Tabelas 15 para pacientes com peso inferior a 45 kg
1. **Adicione assepticamente 270 mL de cloreto de sódio 0,9% à bolsa intravenosa vazia.** Se utilizar uma bolsa intravenosa preenchida, o volume da bolsa intravenosa deve ser de 270 mL, incluindo qualquer excedente da bolsa intravenosa. Os cálculos das doses de BLINCYTO fornecidos nas tabelas 14 e 15 baseiam-se no volume inicial de 270 mL de cloreto de sódio 0,9%.
  2. **Transfira assepticamente 5,5 mL de Solução Estabilizante IV à bolsa intravenosa que contém cloreto de sódio 0,9%.** Misture gentilmente o conteúdo da bolsa para evitar espuma. Descarte o frasco que contém a Solução Estabilizante IV não utilizada.
  3. **Transfira assepticamente o volume necessário da solução de BLINCYTO reconstituído** para a bolsa intravenosa que contém cloreto de sódio 0,9% e a Solução Estabilizante IV. Misture gentilmente o conteúdo da bolsa para evitar espuma.
    - Consulte a Tabela 14 para pacientes com peso igual ou superior a 45 kg para o volume específico de BLINCYTO reconstituído.
    - Consulte a Tabela 15 para pacientes com peso igual ou inferior a 45 kg (dose baseada na ASC) para o volume específico de BLINCYTO reconstituído.
    - Descarte o frasco que contém BLINCYTO não utilizado.
  4. Em condições assépticas, prenda o equipo intravenoso à bolsa intravenosa com o filtro em linha estéril de 0,2 micra.
    - Garanta que o equipo intravenoso seja compatível com a bomba de infusão.
  5. Remova o ar da bolsa intravenosa. Isto é particularmente importante para o uso com uma bomba de infusão ambulatória. **Preencha o equipo intravenoso apenas com a solução da bolsa que contém a solução final preparada de BLINCYTO para infusão.**
  6. Armazene sob refrigeração a 2°C a 8°C se não utilizado imediatamente (vide “Precauções Especiais para Armazenamento”).

**Tabela 14. Para Pacientes com Peso Maior ou Igual a 45 kg: Volumes para adicionar à Bolsa intravenosa**

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)		270 mL		
Solução Estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)		5,5 mL		
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	BLINCYTO Reconstituído	
			Volume	Frascos
24 horas	9 mcg/dia	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/dia	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/dia	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/dia	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/dia	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/dia	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/dia	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/dia	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

**Tabela 15. Para Pacientes com Peso Inferior a 45 kg: Volumes para adicionar à bolsa intravenosa**

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)			270 mL		
Solução estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)			5,5 mL		
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	ASC (m <sup>2</sup> )	BLINCYTO Reconstituído	
				Volume	Frascos
24 horas	5 mcg/m <sup>2</sup> /dia	10 mL/hora	1,5 a 1,59	0,7 mL	1
			1,4 a 1,49	0,66 mL	1
			1,3 a 1,39	0,61 mL	1
			1,2 a 1,29	0,56 mL	1
			1,1 a 1,19	0,52 mL	1
			1 a 1,09	0,47 mL	1
			0,9 a 0,99	0,43 mL	1
			0,8 a 0,89	0,38 mL	1
			0,7 a 0,79	0,33 mL	1
			0,6 a 0,69	0,29 mL	1
			0,5 a 0,59	0,24 mL	1
			0,4 a 0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	10 mL/hora	1,5 a 1,59	2,1 mL	1
			1,4 a 1,49	2 mL	1
			1,3 a 1,39	1,8 mL	1
			1,2 a 1,29	1,7 mL	1
			1,1 a 1,19	1,6 mL	1
			1 a 1,09	1,4 mL	1
			0,9 a 0,99	1,3 mL	1
			0,8 a 0,89	1,1 mL	1
			0,7 a 0,79	1 mL	1
			0,6 a 0,69	0,86 mL	1
			0,5 a 0,59	0,72 mL	1
			0,4 a 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m <sup>2</sup> /dia	5 mL/hora	1,5 a 1,59	1,4 mL	1
			1,4 a 1,49	1,3 mL	1
			1,3 a 1,39	1,2 mL	1
			1,2 a 1,29	1,1 mL	1
			1,1 a 1,19	1 mL	1
			1 a 1,09	0,94 mL	1
			0,9 a 0,99	0,85 mL	1
			0,8 a 0,89	0,76 mL	1
			0,7 a 0,79	0,67 mL	1
			0,6 a 0,69	0,57 mL	1
			0,5 a 0,59	0,48 mL	1
			0,4 a 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	5 mL/hora	1,5 a 1,59	4,2 mL	2
			1,4 a 1,49	3,9 mL	2
			1,3 a 1,39	3,7 mL	2
			1,2 a 1,29	3,4 mL	2
			1,1 a 1,19	3,1 mL	2
			1 a 1,09	2,8 mL	1
			0,9 a 0,99	2,6 mL	1
			0,8 a 0,89	2,3 mL	1
			0,7 a 0,79	2 mL	1
			0,6 a 0,69	1,7 mL	1
			0,5 a 0,59	1,4 mL	1
			0,4 a 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m <sup>2</sup> /dia	3,3 mL/hora	1,5 a 1,59	2,1 mL	1
			1,4 a 1,49	2 mL	1
			1,3 a 1,39	1,8 mL	1
			1,2 a 1,29	1,7 mL	1
			1,1 a 1,19	1,6 mL	1
			1 a 1,09	1,4 mL	1
			0,9 a 0,99	1,3 mL	1
			0,8 a 0,89	1,1 mL	1
			0,7 a 0,79	1 mL	1
			0,6 a 0,69	0,86 mL	1
			0,5 a 0,59	0,72 mL	1
			0,4 a 0,49	0,59 mL	1

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)				270 mL	
Solução estabilizante IV (volume fixo para as durações de 24, 48, 72 e 96 horas da infusão)				5,5 mL	
Duração da Infusão	Dose	Taxa de Infusão	ASC (m <sup>2</sup> )	BLINCYTO Reconstituído	
				Volume	Frascos
72 horas	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	3,3 mL/hora	1,5 a 1,59	6,3 mL	3
			1,4 a 1,49	5,9 mL	3
			1,3 a 1,39	5,5 mL	2
			1,2 a 1,29	5,1 mL	2
			1,1 a 1,19	4,7 mL	2
			1 a 1,09	4,2 mL	2
			0,9 a 0,99	3,8 mL	2
			0,8 a 0,89	3,4 mL	2
			0,7 a 0,79	3 mL	2
			0,6 a 0,69	2,6 mL	1
			0,5 a 0,59	2,2 mL	1
96 horas	5 mcg/m <sup>2</sup> /dia	2,5 mL/hora	1,5 a 1,59	2,8 mL	1
			1,4 a 1,49	2,6 mL	1
			1,3 a 1,39	2,4 mL	1
			1,2 a 1,29	2,3 mL	1
			1,1 a 1,19	2,1 mL	1
			1 a 1,09	1,9 mL	1
			0,9 a 0,99	1,7 mL	1
			0,8 a 0,89	1,5 mL	1
			0,7 a 0,79	1,3 mL	1
			0,6 a 0,69	1,2 mL	1
			0,5 a 0,59	0,97 mL	1
96 horas	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	2,5 mL/hora	1,5 a 1,59	8,4 mL	3
			1,4 a 1,49	7,9 mL	3
			1,3 a 1,39	7,3 mL	3
			1,2 a 1,29	6,8 mL	3
			1,1 a 1,19	6,2 mL	3
			1 a 1,09	5,7 mL	3
			0,9 a 0,99	5,1 mL	2
			0,8 a 0,89	4,6 mL	2
			0,7 a 0,79	4 mL	2
			0,6 a 0,69	3,4 mL	2
			0,5 a 0,59	2,9 mL	2
			0,4 a 0,49	2,3 mL	1

#### Preparação da Solução para Infusão de BLINCYTO usando um cassete de 250 mL

Verifique a dose prescrita e a duração da infusão para cada cassete de BLINCYTO. Para minimizar os erros, use os volumes específicos descritos nas Tabelas 16 a 18 para preparar o cassete de BLINCYTO.

- Tabela 16 para pacientes com peso maior ou igual a 45 kg
  - Tabelas 17 e 18 para pacientes com peso inferior a 45 kg
1. Transfira assepticamente cloreto de sódio 0,9% para o cassete. O volume a ser transferido deve ser de 250 mL menos 5 mL de solução estabilizante IV e menos o volume de BLINCYTO reconstituído a ser adicionado. Por exemplo, para um cassete que administrará 9 mcg/dia durante 96 horas, coloque 242 mL de cloreto de sódio 0,9% no cassete (250 mL menos 5 mL de solução estabilizante IV menos 3 mL de BLINCYTO reconstituído). O volume de solução final deve ser igual a 250 mL.
  2. Transfira assepticamente 5 mL de solução estabilizante IV para o cassete. Misture suavemente o conteúdo do cassete para evitar espuma. Descarte o frasco que contém a solução estabilizante IV não utilizada.
  3. Vide as Tabelas 16 a 18 para o número esperado de frascos de BLINCYTO necessários para preparar a dose requerida de BLINCYTO para a duração da infusão. Reconstitua cada frasco de BLINCYTO usando 3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes. Direcione a água estéril para injetáveis ao longo das paredes do frasco durante a reconstituição. Gire suavemente o conteúdo para evitar o excesso de espuma. Não agite.
    - Não reconstitua BLINCYTO com a solução estabilizante IV.
    - A adição de água estéril para injetáveis ao pó liofilizado resulta em um volume total de 3,1 mL para uma concentração final de 12,5 mcg/mL de BLINCYTO.
  4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída quanto a partículas e descoloração durante a reconstituição e antes da infusão. A solução resultante deve ser clara a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não use se a solução estiver turva ou precipitada.
  5. Utilizando uma seringa de tamanho apropriado, transfira assepticamente o volume requerido (Tabelas 16 a 18) de BLINCYTO reconstituído para o cassete. Misture suavemente o conteúdo do cassete para evitar espuma.
  6. Recoloque aproximadamente 10 mL de fluido do cassete e injete de volta para garantir que nenhuma quantidade de BLINCYTO permaneça na linha do cassete. Misture suavemente de novo.
  7. Remova o ar do cassete usando uma seringa. Sob condições assépticas, conecte o equipo IV com um filtro em linha estéril de 0,2 micra ao cassete.
  8. Prepare a linha IV somente com a solução preparada para infusão. Não prepare com cloreto de sódio 0,9%.
  9. Armazene de 2°C a 8°C se não usar imediatamente.

**Tabela 16. Para Pacientes com Peso Maior ou Igual a 45 kg: Volume de BLINCYTO Necessário para Cassete de 250 mL**

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	BLINCYTO Reconstituído
9 mcg/dia	24 horas	1	0,75 mL
	48 horas	1	1,5 mL
	72 horas	1	2,25 mL
	96 horas	2	3 mL
28 mcg/dia	24 horas	1	2,3 mL
	48 horas	2	4,7 mL
	72 horas	3	7 mL
	96 horas	4	9,3 mL

\* A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

**Tabela 17. Para Pacientes Com Peso Inferior a 45 kg: Volume de BLINCYTO Necessário para Cassete de 250 mL para Dose de 5 mcg/m<sup>2</sup>/dia**

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	ASC (m <sup>2</sup> )	Volume de BLINCYTO reconstituído
5 mcg/m <sup>2</sup> /dia	24 horas	1	1,5 – 1,59	0,65 mL
		1	1,4 – 1,49	0,6 mL
		1	1,3 – 1,39	0,56 mL
		1	1,2 – 1,29	0,52 mL
		1	1,1 – 1,19	0,48 mL
		1	1 – 1,09	0,44 mL
		1	0,9 – 0,99	0,39 mL
		1	0,8 – 0,89	0,35 mL
		1	0,7 – 0,79	0,31 mL
		1	0,6 – 0,69	0,27 mL
		1	0,5 – 0,59	0,23 mL
		1	0,4 – 0,49	0,19 mL
	48 horas	1	1,5 – 1,59	1,3 mL
		1	1,4 – 1,49	1,2 mL
		1	1,3 – 1,39	1,1 mL
		1	1,2 – 1,29	1 mL
		1	1,1 – 1,19	0,95 mL
		1	1 – 1,09	0,87 mL
		1	0,9 – 0,99	0,79 mL
		1	0,8 – 0,89	0,7 mL
		1	0,7 – 0,79	0,62 mL
		1	0,6 – 0,69	0,54 mL
		1	0,5 – 0,59	0,45 mL
		1	0,4 – 0,49	0,37 mL
	72 horas	1	1,5 – 1,59	1,9 mL
		1	1,4 – 1,49	1,8 mL
		1	1,3 – 1,39	1,7 mL
		1	1,2 – 1,29	1,6 mL
		1	1,1 – 1,19	1,4 mL
		1	1 – 1,09	1,3 mL
		1	0,9 – 0,99	1,2 mL
		1	0,8 – 0,89	1,1 mL
		1	0,7 – 0,79	0,93 mL
		1	0,6 – 0,69	0,81 mL
		1	0,5 – 0,59	0,68 mL
		1	0,4 – 0,49	0,56 mL
	96 horas	1	1,5 – 1,59	2,6 mL
		1	1,4 – 1,49	2,4 mL
		1	1,3 – 1,39	2,2 mL
		1	1,2 – 1,29	2,1 mL
1		1,1 – 1,19	1,9 mL	
1		1 – 1,09	1,7 mL	
1		0,9 – 0,99	1,6 mL	
1		0,8 – 0,89	1,4 mL	
1		0,7 – 0,79	1,2 mL	
1		0,6 – 0,69	1,1 mL	
1		0,5 – 0,59	0,91 mL	
1		0,4 – 0,49	0,74 mL	

\* A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

**Tabela 18. Para Pacientes Com Peso Inferior a 45 kg: Volume de BLINCYTO Necessário para Cassete de 250 mL para Dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia**

Dose	Duração do Cassete	Número Esperado de Frascos de BLINCYTO Necessários*	ASC (m <sup>2</sup> )	Volume de reconstituído BLINCYTO
15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	24 horas	1	1,5 – 1,59	1,9 mL
		1	1,4 – 1,49	1,8 mL
		1	1,3 – 1,39	1,7 mL
		1	1,2 – 1,29	1,6 mL
		1	1,1 – 1,19	1,4 mL
		1	1 – 1,09	1,3 mL
		1	0,9 – 0,99	1,2 mL
		1	0,8 – 0,89	1,1 mL
		1	0,7 – 0,79	0,93 mL
		1	0,6 – 0,69	0,81 mL
	1	0,5 – 0,59	0,68 mL	
	1	0,4 – 0,49	0,56 mL	
	48 horas	2	1,5 – 1,59	3,9 mL
		2	1,4 – 1,49	3,6 mL
		2	1,3 – 1,39	3,4 mL
		2	1,2 – 1,29	3,1 mL
		2	1,1 – 1,19	2,9 mL
		1	1 – 1,09	2,6 mL
		1	0,9 – 0,99	2,4 mL
		1	0,8 – 0,89	2,1 mL
		1	0,7 – 0,79	1,9 mL
		1	0,6 – 0,69	1,6 mL
	1	0,5 – 0,59	1,4 mL	
	1	0,4 – 0,49	1,1 mL	
	72 horas	3	1,5 – 1,59	5,8 mL
		2	1,4 – 1,49	5,4 mL
		2	1,3 – 1,39	5 mL
		2	1,2 – 1,29	4,7 mL
		2	1,1 – 1,19	4,3 mL
		2	1 – 1,09	3,9 mL
		2	0,9 – 0,99	3,5 mL
		2	0,8 – 0,89	3,2 mL
		1	0,7 – 0,79	2,8 mL
		1	0,6 – 0,69	2,4 mL
	1	0,5 – 0,59	2 mL	
	1	0,4 – 0,49	1,7 mL	
	96 horas	3	1,5 – 1,59	7,7 mL
		3	1,4 – 1,49	7,2 mL
		3	1,3 – 1,39	6,7 mL
		3	1,2 – 1,29	6,2 mL
		3	1,1 – 1,19	5,7 mL
		2	1 – 1,09	5,2 mL
2		0,9 – 0,99	4,7 mL	
2		0,8 – 0,89	4,2 mL	
2		0,7 – 0,79	3,7 mL	
2		0,6 – 0,69	3,2 mL	
1		0,5 – 0,59	2,7 mL	
1		0,4 – 0,49	2,2 mL	

\* A quantidade extraível por frasco é de 35 mcg em um volume de 2,8 mL de solução reconstituída.

#### Administração da infusão de BLINCYTO por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas

- Administre o BLINCYTO como uma infusão intravenosa contínua a uma taxa de fluxo constante utilizando uma bomba de infusão. A bomba deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e ter um alarme.
- O volume inicial (270 mL) é superior ao volume administrado ao paciente (240 mL) para explicar o preenchimento do equipo e garantir que o paciente receberá a dose completa de BLINCYTO.
- Infundir a solução para infusão final de BLINCYTO preparada de acordo com as instruções no rótulo da bolsa preparada com uma das seguintes taxas constantes de infusão:
  - Taxa de infusão de 10 mL/hora durante 24 horas, ou
  - Taxa de infusão de 5 mL/hora durante 48 horas, ou
  - Taxa de infusão de 3,3 mL/hora durante 72 horas, ou
  - Taxa de infusão de 2,5 mL/hora durante 96 horas

- A solução para infusão de BLINCYTO deve ser administrada utilizando um equipo IV que contenha um filtro em linha estéril, apirogênico e de baixa ligação a proteínas de 0,2 micra.
- Nota importante: Não lave o equipo de infusão ou o cateter intravenoso de BLINCYTO, especialmente ao trocar as bolsas de infusão. Essa prática ao trocar as bolsas ou na conclusão da infusão pode resultar em excesso de doses e complicações.

**Quando administrado via um cateter venoso multi-lúmen, o BLINCYTO deve ser infundido através de lúmen exclusivo.**

- Ao final da infusão, descarte qualquer solução de BLINCYTO não utilizada na bolsa intravenosa e no equipo intravenoso, de acordo com as exigências locais.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas nesta seção foram identificadas em estudos clínicos de pacientes com LLA de linhagem B (N = 1045).

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com blinatumomabe incluem: infecções (22,6%), eventos neurológicos (12,2%), neutropenia/neutropenia febril (19,1%), síndrome de liberação de citocinas (2,7%) e síndrome de lise tumoral (0,8%).

As reações adversas mais frequentes foram: pirexia (70,8%), infecções – agente patogênico não especificado (41,4%), reações relacionadas à infusão (33,4%), dor de cabeça (32,7%), anemia (23,3%), trombocitopenia (21,6%), edema (21,4%), neutropenia (20,8%), neutropenia febril (20,4%), erupção cutânea (18,0%), aumento das enzimas hepáticas (17,2%), tosse (15,0%), doenças infecciosas causadas por bactérias (14,1%), tremor (14,1%), síndrome de liberação de citocinas (13,8%), leucopenia (13,8%), imunoglobulinas diminuídas (13,4%), viroses infecciosas (13,3%), hipotensão (13,0%), dor nas costas (12,5%), calafrios (11,7%), taquicardia (10,6%), insônia (10,4%), dor nas extremidades (10,1%) e doenças infecciosas causadas por fungos (9,6%).

### Lista tabelada de 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 pacientes com LLA de linhagem B (N = 1045). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos e categoria de frequência.

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Infecções e infestações	Infecções bacterianas <sup>a, b</sup> Infecções fúngicas <sup>a, b</sup> Infecções virais <sup>a, b</sup> Infecções – agente patogênico não especificado <sup>a, b</sup>	Sepse Pneumonia	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril Anemia <sup>1</sup> Neutropenia <sup>2</sup> Trombocitopenia <sup>3</sup> Leucopenia <sup>4</sup>	Leucocitose <sup>5</sup> Linfopenia <sup>6</sup>	Linfadenopatia Histiocitose hemofagocítica
Doenças do sistema imune	Síndrome de liberação de citocinas <sup>a</sup>	Hipersensibilidade	Tempestade de citocinas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Síndrome de lise tumoral	
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Estado de confusão Desorientação	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Tremor	Encefalopatia Afasia Parestesia Convulsão Distúrbio cognitivo Comprometimento da memória Tontura Sonolência Hipoestesia Distúrbio do nervo craniano <sup>b</sup> Ataxia	Distúrbio da fala
Cardiopatias	Taquicardia <sup>7</sup>		
Distúrbios vasculares	Hipotensão <sup>8</sup>	Hipertensão <sup>9</sup> Rubor	Síndrome de extravasamento capilar
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Dispneia <sup>4</sup> Tosse produtiva Insuficiência respiratória Sibilo	Dispneia de esforço Insuficiência respiratória aguda
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas Diarreia Vômitos Obstipação Dor abdominal		Pancreatite
Afecções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia <sup>6</sup>	

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas <sup>11</sup>		
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Dor nas costas Dor nas extremidades	Dor óssea	
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Pirexia <sup>12</sup> Calafrios Edema <sup>13</sup>	Dor torácica <sup>14</sup> Dor	
Investigações	Aumento das enzimas hepáticas <sup>15</sup> Diminuição das imunoglobulinas <sup>16</sup>	Aumento de peso Aumento da fosfatase alcalina no sangue	
Lesões, envenenamento e complicações decorrentes de procedimentos	Reações relacionadas à infusão <sup>17</sup>		

<sup>a</sup> Informações adicionais está disponibilizadas em “**Descrição de reações adversas selecionadas**”.

<sup>b</sup> Grupo de termos de alto nível (HLGT) do MedDRA (MedDRA versão 23.0).

Os termos das ocorrências que representam o mesmo conceito médico ou condição foram agrupados e relatados como uma única reação adversa na tabela acima. Os termos que contribuem para a reação adversa relevante são indicados abaixo:

<sup>1</sup> Anemia inclui anemia e redução das hemoglobinas.

<sup>2</sup> Neutropenia inclui neutropenia e número de neutrófilos diminuído.

<sup>3</sup> Trombocitopenia inclui número de plaquetas diminuído e trombocitopenia.

<sup>4</sup> Leucopenia inclui leucopenia e número de glóbulos brancos diminuído.

<sup>5</sup> Leucocitose inclui leucocitose e número de glóbulos brancos aumentado.

<sup>6</sup> Linfopenia inclui número de linfócitos diminuído e linfopenia.

<sup>7</sup> Taquicardia inclui taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia, taquicardia atrial e taquicardia ventricular.

<sup>8</sup> Hipotensão inclui pressão arterial diminuída e hipotensão.

<sup>9</sup> Hipertensão inclui pressão arterial aumentada e hipertensão.

<sup>10</sup> Hiperbilirrubinemia inclui bilirrubina no sangue aumentada e hiperbilirrubinemia.

<sup>11</sup> Erupção cutânea inclui eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção no local do cateter, erupção pustulosa, erupção genital, erupção popular e erupção vesicular.

<sup>12</sup> Pirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia.

<sup>13</sup> Edema inclui edema da medula óssea, edema periorbitário, edema palpebral, edema ocular, edema labial, edema da face, edema localizado, edema generalizado, edema, edema periférico, edema no local da infusão, rim edematoso, edema escrotal, edema genital, edema pulmonar, edema de laringe, angioedema, edema perioral e linfedema.

<sup>14</sup> Dor torácica inclui mal-estar torácico, dor torácica, dor torácica musculoesquelética e dor torácica não cardíaca.

<sup>15</sup> Enzimas hepáticas aumentadas inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gamaglutamiltransferase aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, prova de função hepática aumentada e transaminases aumentadas.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Reações relacionadas à infusão é um termo composto que inclui o termo reação relacionada à infusão e os seguintes acontecimentos que ocorram nas primeiras 48 horas da infusão e acontecimentos com duração ≤ 2 dias: pirexia, síndrome de liberação de citocinas, hipotensão, mialgia, insuficiência renal aguda, hipertensão, erupção cutânea, taquipneia, face inchada, edema da face e erupção eritematosa.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Eventos neurológicos

No estudo clínico randomizado de fase III (n = 267) em pacientes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189), 66,0% dos pacientes vivenciaram uma ou mais reações adversas neurológicas (incluindo perturbações psiquiátricas), envolvendo principalmente o sistema nervoso central. Foram observadas reações adversas neurológicas graves e de grau ≥ 3 em 11,6% e 12,1% dos pacientes respectivamente, entre as quais, as reações adversas graves mais frequentes foram encefalopatia, tremores, afasia e estado de confusão. A maioria dos eventos neurológicos (80,5%) foi clinicamente reversível e resolveu-se após a interrupção do tratamento com BLINCYTO. O tempo mediano até ao primeiro evento ocorreu nas duas primeiras semanas de tratamento. Um caso fatal de encefalopatia foi notificado num estudo clínico anterior de fase II, de braço único. Para informações sobre o tratamento clínico dos eventos neurológicos, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

### Infecções

Foram notificadas infecções virais (grau ≥ 4), bacterianas e fúngicas, potencialmente fatais ou fatais, em pacientes tratados com BLINCYTO. Além disso, foram observadas no estudo clínico de fase II reativações de infecções virais [por exemplo: poliomavírus (BK)]. Os pacientes adultos com estado funcional ECOG 2 de base, apresentaram uma maior incidência de infecções graves em comparação com os pacientes com um estado funcional ECOG < 2. Para informações sobre o tratamento clínico das infecções, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

### Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

No estudo clínico randomizado de fase III (n = 267) em pacientes tratados com BLINCYTO e no estudo de braço único de fase II (n = 189) foram notificadas reações graves de SLC em 2,4% dos pacientes, com um tempo mediano de 2 dias até ao aparecimento dos sintomas. Foi observada síndrome de liberação de citocinas em 1 paciente no estudo de fase II. Para informações sobre o tratamento clínico da SLC, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

### Aumento das enzimas hepáticas

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

respetivamente. O tempo mediano até ao aparecimento do primeiro evento, foi de 4 dias a contar do início do tratamento com BLINCYTO. As reações adversas hepáticas foram, de modo geral, de curta duração e rápida resolução, muitas vezes com a continuação ininterrupta do tratamento com BLINCYTO. Para informações sobre o tratamento clínico dos níveis elevados de enzimas hepáticas, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Pancreatite**

Em pacientes tratados com BLINCYTO em ensaios clínicos ou na fase pós-comercialização, foi notificada pancreatite, fatal ou que coloca a vida em risco. O tempo mediano para aparecimento de um evento foi de 7,5 dias. Para abordagem clínica da pancreatite ver vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

#### **Leucoencefalopatia incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva**

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

#### **População pediátrica**

BLINCYTO foi avaliado em pacientes pediátricos com LLA de linhagem B, recidivada ou refratária, num estudo de fase I/II de titulação/avaliação de dose, de braço único (MT103-205), no qual 70 pacientes pediátricos, com idades dos 7 meses aos 17 anos, foram tratados com o regime posológico recomendado.

Os eventos adversos graves notificados com maior frequência foram pirexia (11,4%), neutropenia febril (11,4%), síndrome de liberação de citocinas (5,7%), sepse (4,3%), infecção relacionada com o dispositivo (4,3%), superdosagem (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 pacientes pediátricos tratados com BLINCYTO foram semelhantes às observadas em pacientes adultos. As reações adversas que foram observadas com maior frequência (diferença  $\geq 10\%$ ) na população pediátrica comparativamente com a população adulta foram anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reações relacionadas com a perfusão, peso aumentado e hipertensão.

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

Numa dose superior à dose recomendada no estudo MT103205, ocorreu um caso de insuficiência cardíaca fatal num quadro potencialmente fatal de síndrome de liberação de citocinas (SLC) e síndrome de lise tumoral (SLT), vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

O BLINCYTO também foi avaliado em pacientes pediátricos com LLA de linhagem B primeira recidivada de alto risco em um estudo de fase III randomizado, controlado e aberto (20120215), no qual 54 pacientes (de 1 a 18 anos de idade) receberam o regime posológico recomendado para primeira recidiva de alto risco de LLA de linhagem B. O perfil de segurança de BLINCYTO no estudo 20120215 é consistente com o da população pediátrica com LLA de linhagem B recidivada ou refratária que foi estudada.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Foram observadas superdosagens incluindo um paciente que recebeu 133 vezes a dose terapêutica recomendada de BLINCYTO administrada em curta duração. As superdosagens resultaram em reações adversas que foram consistentes com as reações observadas na dose terapêutica recomendada e incluíram febre, tremores e cefaleia. No evento de superdosagem, a infusão deve ser temporariamente interrompida e os pacientes devem ser monitorados vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”. Considere reiniciar BLINCYTO na dose terapêutica correta vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.  
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

Registro: 1.0244.0011

Importado e Registrado por:  
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.  
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Biberach – Alemanha  
Ou  
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Dublin– Irlanda

**0800 264 0800**  
**SAC**  
**sacbrasil@amgen.com**

BLL\_PO\_VPS\_13-1

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/05/2017	0834772177	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2014	1132708141	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/04/2017	Dizeres Legais	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
			09/03/2017	0395702171	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	17/04/2017	VPS: 7	VPS	
18/07/2017	1484832175	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP:6,8 VPS:8,9	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
18/10/2017	2123297171	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 8	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
28/11/2017	2238499175	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	04/10/2017	2080504177	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	13/11/2017	VPS: 7	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
07/01/2018	0099338187	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	04/10/2017	2080522175	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	29/01/2018	VP:1 VPS:1,2,8	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data expediente	No. expediente	Assunto	Data aprovação	Itens Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
15/03/2018	0202689189	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	16/06/2016	1941147162	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	26/02/2018	VP:1,4,6,8 VPS:1,2,3,5,8,9	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
31/10/2018	1046804188	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP:8 VPS:9	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
14/11/2018	1087178181	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 5,8	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
10/04/2019	0324345191	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	14/03/2019	023567214	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	04/04/2019	VPS: 8,9	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
25/06/2019	0554314192	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Marca	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
25/09/2020	3276978204	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 3,5,9	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data expediente	No. expediente	Assunto	Data aprovação	Itens Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
08/06/2021	2214012214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 2, 5, 8 e 9	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
15/10/2021	4080554214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	18/05/2021 27/07/2020 27/07/2020	1915393217 2454117206 2454048200	11924 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 37. Alteração do diluente – Moderada  1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária  1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	06/09/2021 12/07/2021 12/07/2021	Dizeres Legais	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
08/03/2022	0919877222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	08/03/2022	0919877222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	08/03/2022	VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
14/12/2023	1424862230	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	14/12/2023	1424862230	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	14/12/2023	VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR  VP:	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data expediente	No. expediente	Assunto	Data aprovação	Itens Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?		
03/04/2024	0412500248	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	03/04/2024	0412500248	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	03/04/2024	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS  VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML