

**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.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Leucemia Linfoblástica Aguda em Pacientes Adultos**

No **Estudo 1**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO em comparação com o *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 hematopoéticas (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**

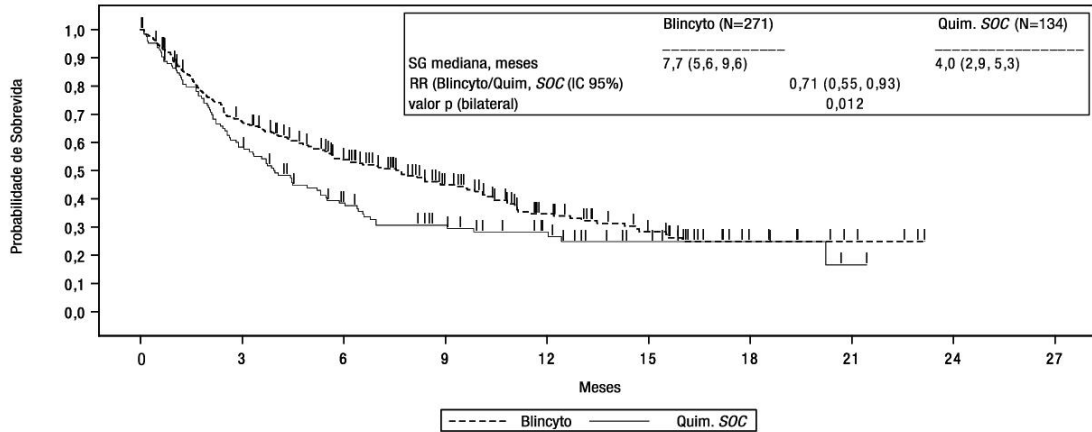
Característica	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC <sup>a</sup> (N = 134)
Idade		
Mediana, anos (mín., máx.)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Média, anos (DP)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
$< 35$ anos, n (%)	123 (45,4)	60 (44,8)
$\geq 35$ anos, n (%)	148 (54,6)	74 (55,2)
$\geq 65$ anos, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
$\geq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

Característica	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC <sup>a</sup> (N = 134)
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)
Múltiplos	2 (0,7)	0
Nativos do Havaí 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 = <i>standard of care</i>		
<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.

GR4418FT v2

**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>e</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>Resposta DRM<sup>i</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 ≤ 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).

d. A RCh\* (remissão completa com recuperação hematológica parcial) 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).

e. 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).
- 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 alcançaram 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**, 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.

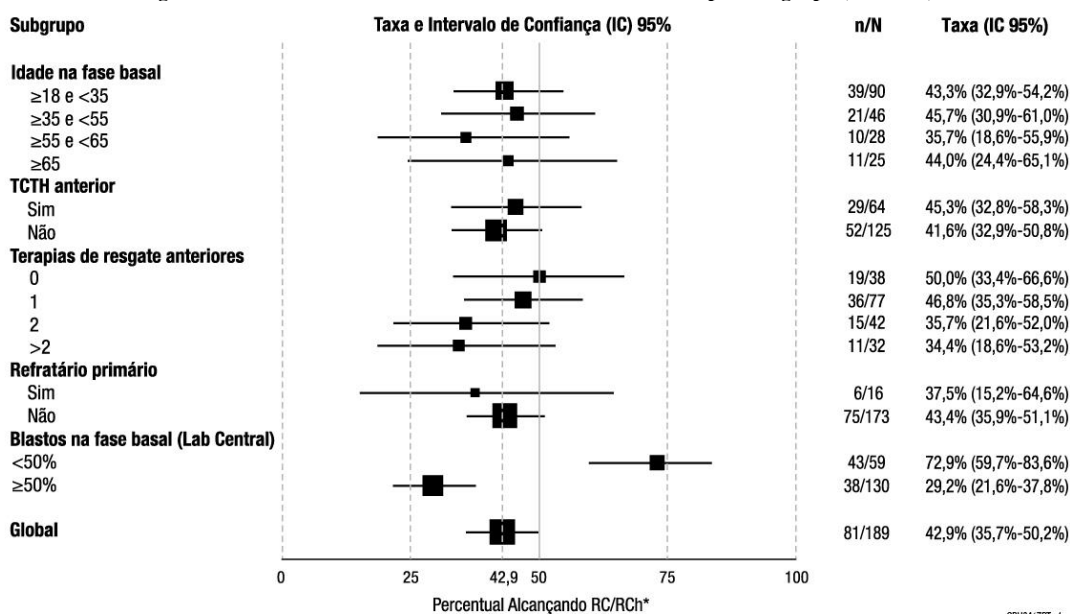
O desfecho primário foi a taxa de RC/RCh\* dentro de dois ciclos de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e um dos 189 (42,9%) pacientes alcançaram RC/RCh\* dentro dos primeiros dois ciclos de tratamento com a maioria das respostas (64 de 81) ocorrendo dentro do ciclo 1 de tratamento. Vide Tabela 3 e Figura 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)**

	N = 189
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/microlitros e contagem absoluta de neutrófilos [CAN] > 1.000/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/microlitros e CAN > 500/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  $\leq 50.000$ /microlitros e/ou CAN  $\leq 500$ /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**, 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)  $\geq 18$  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**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único. Foram elegíveis pacientes  $\geq 18$  anos de idade com cromossomo Filadélfia 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)
$\geq 65$ anos e $< 75$ anos, n (%)	10 (22,2)
$\geq 75$ anos, n (%)	2 (4,4)

Características	BLINCYTO (N = 45)
Homens, n (%)	24 (53,3)
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 hematopoiéticas.

<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  $10^{-4}$ .
- <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**, BLINCYTO foi avaliado em um estudo de confirmação, multicêntrico, de braço único em 116 pacientes  $\geq 18$  anos de idade com DRM incluindo 5 pacientes (4,3%) com LLA Philadelphia positivo. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram resposta DRM completa definida pela ausência de DRM após um ciclo de tratamento com BLINCYTO. A percentagem de pacientes que alcançaram resposta DRM completa após um ciclo de tratamento foi de 77,9% (IC 95%: 69,1% a 85,1%).

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 de 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(s), 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 7**, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em 93 pacientes pediátricos com LLA de precursores de linhagem de células B 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<sup>\*</sup> 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<sup>\*</sup>, 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<sup>\*</sup> receberam um TCTH alogênico. O RC/RCh<sup>\*</sup> 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 6 para os resultados de eficácia do Estudo 7.

**Tabela 6. Resultados de Eficácia em Pacientes < 18 Anos de Idade com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precursor de Linhagem B Recidiva ou Refratária (Estudo 7)**

N = 70	
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>*</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>*</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 <sup>*</sup> [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  $[\text{CAN}] > 1.000/\text{microlitros}$ ).
- 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  $\text{CAN} > 500/\text{microlitros}$ ).
- 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  $\text{CAN} \leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ .
- 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 DMR 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

Anticorpo bispecífico ativador das células T (*BiTE*<sup>®</sup>).

#### Mecanismo de Ação

O blinatumomabe é um anticorpo bispecífico ativador das células T (*BiTE*<sup>®</sup>) 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+.

#### Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. A imunogenicidade de BLINCYTO foi avaliada usando um imunoensaio 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 imunoensaio, 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.

Se houver suspeita de formação dos anticorpos antiblinatumomabe com um efeito clinicamente significativo, o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da Amgen deverá ser contatado.

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 anti-blinatumomabe 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.

#### **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.

#### **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, os valores de concentração de estado de equilíbrio dinâmico ( $C_{ss}$ ) média (SD) foram 162 (179) e 533 (392) em doses de 5 e 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia, respectivamente. O volume de distribuição ( $V_z$ ) estimado médio (SD), o *clearance* (CL) e a meia-vida terminal ( $t_{1/2,z}$ ) 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.

#### **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.

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

O blinatumomabe apresenta reação cruzada apenas no chimpanzé. Consequentemente, 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**

Eventos neurológicos 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. O manejo desses sinais e sintomas pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação de BLINCYTO 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. 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 antileucêmica (incluindo metotrexato em dose sistêmica elevada ou citarabina intratecal). A significância clínica dessas alterações de imagem é desconhecida.

### **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.**

#### **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.

#### **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 foram estabelecidas em pacientes pediátricos com LLA de precursor de linhagem de células B refratária ou recidiva negativa para cromossomo Philadelphia.

Em um estudo aberto 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, 1 paciente apresentou um evento fatal de insuficiência cardíaca ~~fatal~~ no cenário de risco à vida da 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**”).

#### **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 blinatumomabe 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 7: 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 pelos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e pelos 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 8 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 8. 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-medicação com 20 mg de dexametasona, via intravenosa, 1 hora antes da primeira dose de BLINCYTO de cada ciclo.
Pediátricos	Pré-medicação 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, dentro de 30 minutos do início de BLINCYTO (Dia 1 do ciclo 1).

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

Para pacientes com ≥ 50% de blastos leucêmicos na medula óssea ou > 15.000/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	Convulsão	Descontinue BLINCYTO permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.	
	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.
	Grau 4	Descontinue BLINCYTO permanentemente.	
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 IV deve ser trocada por um profissional de saúde por razões de esterilidade.

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 administração, reconstituição e preparação 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 IV antes da adição de BLINCYTO reconstituído para evitar a aderência de BLINCYTO às bolsas IV e no equipo.
- Mais de 1 embalagem de BLINCYTO pode ser necessária para preparar algumas das doses prescritas.

### 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 de poliolefina livre de PVC DEHP, ou EVA IV.

### Administração

- Administrar 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.
- As bolsas de infusão de BLINCYTO preparadas (vide "**Dosagem**") devem ser infundidas durante 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas.
- 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 BLINCYTO 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
  - Taxa de infusão de 5 mL/hora durante 48 horas
  - Taxa de infusão de 3,3 mL/hora durante 72 horas
  - Taxa de infusão de 2,5 mL/hora durante 96 horas
- A solução para infusão de BLINCYTO deve ser administrada utilizando um equipo que contenha um filtro em linha estéril, apirogênico e de baixa ligação a proteínas de 0,2 micron.
- **Nota Importante: Não enxague o equipo de BLINCYTO no paciente, especialmente ao trocar as bolsas de infusão. O enxague ao trocar as bolsas ou na conclusão da infusão pode resultar em excesso de doses e complicações decorrentes disso. Quando administrado via um multi-lúmen, BLINCYTO deve ser infundido através de um lúmen exclusivo.**
- Ao final da infusão, qualquer solução de BLINCYTO não utilizada na bolsa IV e no equipo deve ser descartada de acordo com as exigências locais.

### Reconstituição de BLINCYTO

1. Adicione 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 (resultando em uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL).
  - **Não reconstitua BLINCYTO com Solução Estabilizante IV.**
2. Gire suavemente o conteúdo para evitar excesso de espuma. **Não agite.**
3. Inspeccione visualmente a solução reconstituída para matéria particulada e descoloração durante a reconstituição e antes da infusão. A solução resultante deve ser límpida 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, 48, 72 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 9 a 11 para preparar a bolsa de infusão de BLINCYTO.**

- Tabela 9 para pacientes com peso igual ou superior a 45 kg
  - Tabelas 10 e 11 para pacientes com peso inferior a 45 kg
1. **Adicione assepticamente 270 mL de cloreto de sódio 0,9% à bolsa IV vazia (no caso de utilizar uma bolsa IV preenchida de 250 mL, o volume inicial deve ser ajustado para 270 mL através da adição ou remoção de cloreto de sódio 0,9%).**
  2. **Transfira assepticamente 5,5 mL de Solução Estabilizante IV à bolsa IV 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 BLINCYTO reconstituído** para a bolsa IV que contém cloreto de sódio 0,9% e a Solução Estabilizante IV. Misture gentilmente o conteúdo da bolsa para evitar espuma.
    - Vide Tabelas 9 a 11 para o volume específico de BLINCYTO reconstituído.
  4. Em condições assépticas, prenda o equipo à bolsa IV com o filtro em linha estéril de 0,2 micron.
    - Garanta que o equipo seja compatível com a bomba de infusão.
  5. Remova o ar da bolsa IV. Isto é particularmente importante para o uso com uma bomba de infusão ambulatoria. **Preencha o equipo apenas com a solução preparada para infusão. Não preencha com cloreto de sódio 0,9%.**
  6. Armazene a 2°C a 8°C se não utilizado imediatamente (vide "**Precauções Especiais para Armazenamento**").

**Tabela 9. Para Pacientes com Peso Maior ou Igual a 45 kg: Volumes para adicionar à Bolsa IV**

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)		270 mL	
Solução Estabilizante IV		5,5 mL	
Dose	Duração da Infusão	Taxa de Infusão	BLINCYTO Reconstituído
9 mcg/dia	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL <sup>d</sup>
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL <sup>d</sup>
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL <sup>d</sup>
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL <sup>a</sup>
28 mcg/dia	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL <sup>d</sup>

	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL <sup>a</sup>
	72 horas	3,3 mL/hora	8 mL <sup>b</sup>
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL <sup>c</sup>

a. 2 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 9 mcg/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora e dose de 28 mcg/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora

b. 3 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora

c. 4 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 96 horas a uma dose de 2,5 mL/hora

d. 1 embalagem de BLINCYTO é necessária para a preparação de todas essas doses

**Tabela 10. Para Pacientes com Peso Inferior a 45 kg: Volumes para adicionar à Bolsa IV para a Dose de 5 mcg/m<sup>2</sup>/dia**

<b>Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)</b>		270 mL		
<b>Solução Estabilizante IV</b>		5,5 mL		
<b>Dose</b>	<b>Duração da Infusão</b>	<b>Taxa de Infusão</b>	<b>ASC (m<sup>2</sup>)</b>	<b>BLINCYTO Reconstituído</b>
<b>5 mcg/m<sup>2</sup>/dia</b>	24 horas	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL
			1,4 – 1,49	0,66 mL
			1,3 – 1,39	0,61 mL
			1,2 – 1,29	0,56 mL
			1,1 – 1,19	0,52 mL
			1 – 1,09	0,47 mL
			0,9 – 0,99	0,43 mL
			0,8 – 0,89	0,38 mL
			0,7 – 0,79	0,33 mL
			0,6 – 0,69	0,29 mL
			0,5 – 0,59	0,24 mL
			0,4 – 0,49	0,2 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL
			1,4 – 1,49	1,3 mL
			1,3 – 1,39	1,2 mL
			1,2 – 1,29	1,1 mL
			1,1 – 1,19	1 mL
			1 – 1,09	0,94 mL
			0,9 – 0,99	0,85 mL
			0,8 – 0,89	0,76 mL
			0,7 – 0,79	0,67 mL
			0,6 – 0,69	0,57 mL
			0,5 – 0,59	0,48 mL
			0,4 – 0,49	0,39 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL
			1,4 – 1,49	2 mL
			1,3 – 1,39	1,8 mL
			1,2 – 1,29	1,7 mL
			1,1 – 1,19	1,6 mL
			1 – 1,09	1,4 mL
			0,9 – 0,99	1,3 mL
			0,8 – 0,89	1,1 mL
			0,7 – 0,79	1 mL
			0,6 – 0,69	0,86 mL
			0,5 – 0,59	0,72 mL
			0,4 – 0,49	0,59 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL
			1,4 – 1,49	2,6 mL
			1,3 – 1,39	2,4 mL
			1,2 – 1,29	2,3 mL
1,1 – 1,19			2,1 mL	
1 – 1,09			1,9 mL	
0,9 – 0,99			1,7 mL	
0,8 – 0,89			1,5 mL	
0,7 – 0,79			1,3 mL	
0,6 – 0,69			1,2 mL	
0,5 – 0,59			0,97 mL	
0,4 – 0,49			0,78 mL	

1 embalagem de BLINCYTO é necessária para a preparação de todas as doses descritas na Tabela 10.



**Tabela 11. Para Pacientes com Peso Inferior a 45 kg: Volumes para adicionar à Bolsa IV para a Dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia**

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)		270 mL		
Solução Estabilizante IV		5,5 mL		
Dose	Duração da Infusão	Taxa de Infusão	ASC (m <sup>2</sup> )	BLINCYTO Reconstituído
15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	24 horas	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL <sup>f</sup>
			1,4 – 1,49	2 mL <sup>f</sup>
			1,3 – 1,39	1,8 mL <sup>f</sup>
			1,2 – 1,29	1,7 mL <sup>f</sup>
			1,1 – 1,19	1,6 mL <sup>f</sup>
			1 – 1,09	1,4 mL <sup>f</sup>
			0,9 – 0,99	1,3 mL <sup>f</sup>
			0,8 – 0,89	1,1 mL <sup>f</sup>
			0,7 – 0,79	1 mL <sup>f</sup>
			0,6 – 0,69	0,86 mL <sup>f</sup>
			0,5 – 0,59	0,72 mL <sup>f</sup>
	0,4 – 0,49	0,59 mL <sup>f</sup>		
	48 horas	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL <sup>a</sup>
			1,4 – 1,49	3,9 mL <sup>a</sup>
			1,3 – 1,39	3,7 mL <sup>a</sup>
			1,2 – 1,29	3,4 mL <sup>a</sup>
			1,1 – 1,19	3,1 mL <sup>a</sup>
			1 – 1,09	2,8 mL <sup>f</sup>
			0,9 – 0,99	2,6 mL <sup>f</sup>
			0,8 – 0,89	2,3 mL <sup>f</sup>
			0,7 – 0,79	2 mL <sup>f</sup>
			0,6 – 0,69	1,7 mL <sup>f</sup>
			0,5 – 0,59	1,4 mL <sup>f</sup>
	0,4 – 0,49	1,2 mL <sup>f</sup>		
	72 horas	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL <sup>b</sup>
			1,4 – 1,49	5,9 mL <sup>b</sup>
			1,3 – 1,39	5,5 mL <sup>c</sup>
			1,2 – 1,29	5,1 mL <sup>c</sup>
			1,1 – 1,19	4,7 mL <sup>c</sup>
			1 – 1,09	4,2 mL <sup>c</sup>
			0,9 – 0,99	3,8 mL <sup>c</sup>
			0,8 – 0,89	3,4 mL <sup>c</sup>
			0,7 – 0,79	3 mL <sup>c</sup>
			0,6 – 0,69	2,6 mL <sup>f</sup>
			0,5 – 0,59	2,2 mL <sup>f</sup>
	0,4 – 0,49	1,8 mL <sup>f</sup>		
	96 horas	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL <sup>d</sup>
			1,4 – 1,49	7,9 mL <sup>d</sup>
			1,3 – 1,39	7,3 mL <sup>d</sup>
			1,2 – 1,29	6,8 mL <sup>d</sup>
1,1 – 1,19			6,2 mL <sup>d</sup>	
1 – 1,09			5,7 mL <sup>d</sup>	
0,9 – 0,99			5,1 mL <sup>e</sup>	
0,8 – 0,89			4,6 mL <sup>e</sup>	
0,7 – 0,79			4 mL <sup>e</sup>	
0,6 – 0,69			3,4 mL <sup>e</sup>	
0,5 – 0,59			2,9 mL <sup>e</sup>	
0,4 – 0,49	2,3 mL <sup>f</sup>			

- a. 2 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora para pacientes de ASC superior a 1,09 m<sup>2</sup>
- b. 3 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC superior a 1,39 m<sup>2</sup>
- c. 2 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC de 0,70 m<sup>2</sup> a 1,39 m<sup>2</sup>
- d. 3 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC superior a 0,99 m<sup>2</sup>
- e. 2 embalagens de BLINCYTO são necessárias para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC de 0,50 m<sup>2</sup> a 0,99 m<sup>2</sup>
- f. 1 embalagem de BLINCYTO é necessária para a preparação de todas essas doses

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas nesta seção foram identificadas em estudos clínicos de pacientes com LLA de linhagem B (N = 843).

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

As reações adversas mais frequentes foram: pirexia (69,2%), reações relacionadas à infusão (43,4%), infecções – agente patogênico não especificado (42,1%), dor de cabeça (32,9%), anemia (22,8%), trombocitopenia (20,9%), neutropenia febril (20,2%), edema (20,0%), neutropenia (19,7%), erupção cutânea (16,7%), aumento das enzimas hepáticas (16,1%), doenças infecciosas causadas por bactérias (15,4%), tremor (15,2%), tosse (15,1%), leucopenia (13,4%), dor nas costas (13,3%), calafrios (13,0%), hipotensão (12,8%), viroses infecciosas (12,7%), imunoglobulinas diminuídas (12,5%), síndrome de liberação de citocinas (11,6%), taquicardia (11,3%), insônia (10,7%), doenças infecciosas causadas por fungos (10,6%) e dor nas extremidades (10,2%).

#### 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 = 843). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos e categoria de frequência.

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito 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 respiratórias, torácicas 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>a, 10</sup>	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea <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>a, 15</sup> Diminuição das imunoglobulinas <sup>16</sup>	Aumento de peso Aumento da fosfatase alcalina no sangue	

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)
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 da terminologia MedDRA (MedDRA versão 18.1).

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 e taquicardia.

<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 e erupção pruriginosa.

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

<sup>13</sup> Edema inclui edema da face, edema generalizado, edema e edema periférico.

<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, gama-glutamilttransferase aumentada, enzimas hepáticas aumentadas e transaminases aumentadas.

<sup>16</sup> Imunoglobulinas diminuídas inclui imunoglobulina G 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, 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, região geográfica).

Numa dose superior à dose recomendada, 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**”.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação da Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/servicos/notivisa>, ou da Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através de seu Serviço de Atendimento.**

#### **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 MÉDICA.**

MS 1.0244.0011

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi - CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Biberach – Alemanha

Embalado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos – Porto Rico

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

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/11/2018.**



BLI\_PO\_VPS\_06-3