

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão.

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

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado sob indicação e supervisão de um médico experiente no tratamento de doenças malignas hematológicas.

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

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

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

## Posologia

Os doentes podem receber 2 ciclos de tratamento. Um único ciclo de tratamento corresponde a 4 semanas de perfusão contínua. Cada ciclo de tratamento é separado por um intervalo de 2 semanas sem tratamento.

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

Dose recomendada (para doentes com, pelo menos, 45 kg de peso):

Ciclo 1		Intervalo de 2 semanas sem tratamento (Dias 29 – 42)	Ciclo 2 e ciclos seguintes (Dias 1 – 28)
Dose inicial Dias 1 – 7	Dose seguinte Dias 8 – 28		
9 mcg/dia por perfusão contínua	28 mcg/dia por perfusão contínua		28 mcg/dia através de perfusão contínua

### *Pré-medicação e recomendações adicionais relacionadas com a medicação*

Devem ser administrados 20 mg de dexametasona por via intravenosa 1 hora antes do início de cada ciclo de tratamento com BLINCYTO.

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

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

### *Pré-tratamento para doentes com carga tumoral elevada*

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

### *Ajustes de dose*

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

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

<b>Toxicidade</b>	<b>Grau*</b>	<b>Ação</b>
Síndrome de libertação de citocinas, síndrome de lise tumoral	Grau 3	Interromper BLINCYTO até resolução; em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
Toxicidade neurológica	Convulsões	Descontinuar o tratamento com BLINCYTO permanentemente se ocorrer mais do que uma convulsão.
	Grau 3	Interromper BLINCYTO até que seja de grau menor ou igual a 1 (ligeiro) e durante, pelo menos, 3 dias; em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade. Para reiniciar o tratamento, administrar previamente uma dose de 24 mg de dexametasona. Em seguida, reduzir dexametasona gradualmente ao longo de 4 dias. Se a toxicidade tiver ocorrido com uma dose de 9 mcg/dia ou se demorar mais de 7 dias a resolver, descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
Aumento das enzimas hepáticas	Grau 3	Se for clinicamente relevante, interromper BLINCYTO até que seja de grau menor ou igual a 1 (ligeiro); em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.
	Grau 4	Considere descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.
Outras reações adversas clinicamente relevantes (segundo o critério do médico assistente)	Grau 3	Interromper BLINCYTO até que seja de grau menor ou igual a 1 (ligeiro); em seguida, reiniciar o tratamento com 9 mcg/dia de BLINCYTO. Aumentar até 28 mcg/dia ao fim de 7 dias se não houver recorrência da toxicidade.
	Grau 4	Considere descontinuar permanentemente o tratamento com BLINCYTO.

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

### Populações especiais

#### *Idosos*

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

#### *Compromisso renal*

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

### *Compromisso hepático*

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

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de BLINCYTO ainda não foram estabelecidas em doentes pediátricos.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

**Nota importante: Não irrigue as linhas de perfusão ligadas ao doente, pois pode provocar inadvertidamente uma administração em bólus de BLINCYTO. A perfusão de BLINCYTO deve ser administrada através de um lúmen exclusivo.**

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

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

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

Deve ser administrada uma dose terapêutica de 9 mcg/dia ou 28 mcg/dia ao doente, através da perfusão de um total de 240 ml de solução para perfusão de BLINCYTO, através de uma das 4 taxas de perfusão constantes e tempos de duração associados:

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

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

### *Substituição da bolsa de perfusão*

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

## **4.3 Contraindicações**

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

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Eventos neurológicos

Foram observados eventos neurológicos, incluindo eventos com um desfecho fatal. Os eventos neurológicos de Grau 3 (CTCAE versão 4.0) ou superiores (graves ou potencialmente fatais) observados após o início da administração de blinatumomab incluíram encefalopatia, convulsões, alterações do discurso, perturbações da consciência, confusão e desorientação, e perturbações da coordenação e do equilíbrio.

O tempo mediano entre o início da administração de blinatumomab e o aparecimento de um evento neurológico foi de 9 dias. A maioria dos eventos foram resolvidos após a interrupção do tratamento.

Os doentes idosos registaram um número mais elevado de reações de toxicidade neurológica, incluindo perturbações cognitivas, encefalopatia e confusão.

Os doentes com antecedentes clínicos de sinais e sintomas neurológicos (tais como tonturas, hipoestesia, hiporreflexia, tremores, disestesia, parestesia, problemas de memória) apresentaram um número mais elevado de eventos neurológicos (tais como, tremores, tonturas, estado confusional, encefalopatia e ataxia). O tempo mediano para o aparecimento dos eventos neurológicos nestes doentes foi de 12 dias.

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

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

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

### Infeções

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

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

### Síndrome de libertação de citocinas e reações relacionadas com a perfusão

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

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

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

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

As reações relacionadas com a perfusão podem ser clinicamente indistinguíveis das manifestações de SLC (ver secção 4.8). De um modo geral, as reações relacionadas com a perfusão foram rápidas, ocorrendo nas primeiras 48 horas após o início da perfusão. Contudo, alguns doentes comunicaram o aparecimento tardio de reações relacionadas com a perfusão ou em ciclos posteriores. Os doentes devem ser atentamente observados relativamente a reações relacionadas com a perfusão, especialmente durante o início do primeiro e segundo ciclos de tratamento, e tratados de forma adequada. Recomenda-se a utilização de antipiréticos (p. ex. paracetamol) para ajudar a diminuir a pirexia durante as primeiras 48 horas de cada ciclo. O tratamento destes eventos pode requerer a interrupção temporária ou a descontinuação permanente da administração de BLINCYTO (ver secção 4.2).

### Síndrome de lise tumoral

Foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) que pode ser potencialmente fatal ou fatal (grau  $\geq 4$ ) em doentes tratados com BLINCYTO.

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

### Neutropenia e neutropenia febril

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

### Aumento das enzimas hepáticas

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

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

### Leucoencefalopatia incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva

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

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

### Vacinas

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

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

### Contraceção

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

### Erros de medicação

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

### Excipientes com efeito conhecido

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



#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

Não existem dados de utilização de blinatumomab em mulheres grávidas.

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

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

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas no ensaio *pivot* (n=189).

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com blinatumomab incluem: infeções (31,7%), eventos neurológicos (16,4%), neutropenia/neutropenia febril (15,3%), síndrome de libertação de citocinas (0,5%) e síndrome de lise tumoral (0,5%).

As reações adversas mais frequentes foram: reações relacionadas com a perfusão (67,2%), infeções (63,0%), pirexia (59,8%), cefaleias (34,4%), neutropenia febril (28%), edema periférico (25,9%), náuseas (24,3%), hipocaliemia (23,8%), obstipação (20,6%), anemia (20,1%), tosse (18,5%), diarreia (18,0%), tremores (17,5%), neutropenia (17,5%), dor abdominal (16,9%), insónia (15,3%), fadiga (15,3%) e arrepios (15,3%).

##### Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas são apresentadas abaixo de acordo com a classe de sistema de órgãos e a frequência. As categorias de frequência foram determinadas com base na taxa de incidência bruta notificada para cada reação adversa no ensaio *pivot* (n = 189). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos e categoria de frequência.

<b>Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>
Infeções e infestações	Infeções bacterianas <sup>a, b</sup> Infeções fúngicas <sup>a, b</sup> Infeções virais <sup>a, b</sup> Outras infeções por agentes patogénicos <sup>b</sup>	Sépsis Pneumonia	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia	Leucocitose Linfopenia	
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas <sup>a</sup>	Tempestade de citoquina Hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipomagnesemia Hiperglicemia Apetite diminuído	Hipofosfatemia Hipoalbuminemia Síndrome de lise tumoral	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Estado confusional <sup>a</sup> Desorientação	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Tremor <sup>a</sup> Tonturas	Encefalopatia <sup>a</sup> Afasia Parestesia Convulsões Alteração cognitiva Defeito de memória	
Cardiopatias		Taquicardia	

<b>Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>
Vasculopatias	Hipotensão		Síndrome de extravasamento capilar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Obstipação Diarreia Dor abdominal Vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia Dor nas extremidades Artralgia Dor óssea		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Edema periférico Arrepios Fadiga Dor torácica	Edema	
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de alaninaminotransferase <sup>a</sup> Aspartato aminotransferase aumentada <sup>a</sup>	Diminuição das imunoglobulinas Aumento de bilirrubina no sangue Aumento das enzimas hepáticas (gama-glutamil transferase)	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão (e sintomas associados incluindo pieira, afrontamento, tumefação facial, dispneia, hipotensão e hipertensão)		

<sup>a</sup> Mais informações disponibilizadas em “Descrição de reações adversas selecionadas”

<sup>b</sup> Grupo de termos de alto nível da terminologia MedDRA (MedDRA versão 16.1)

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Eventos neurológicos*

No ensaio *pivot* (n = 189) 51,9% dos doentes experienciaram uma ou mais reações adversas neurológicas (incluindo perturbações do foro psiquiátrico), envolvendo principalmente o sistema nervoso central. Foram observadas reações adversas neurológicas graves e de grau ≥ 3 em 16,4% e 12,7% dos doentes respetivamente, entre as quais, as mais frequentes foram encefalopatia, tremores, e estado confusional. Foi notificada encefalopatia fatal, contudo, os eventos neurológicos, na sua maioria (74,5%), foram clinicamente reversíveis e resolveram-se após a interrupção do tratamento com BLINCYTO. O tempo mediano até ao aparecimento de um evento neurológico foi de 9 dias. Para informações sobre o tratamento clínico dos eventos neurológicos, ver secção 4.4.

## *Infeções*

Foram notificadas infeções virais (grau  $\geq 4$ ), bacterianas e fúngicas, potencialmente fatais ou fatais, em doentes tratados com BLINCYTO. Além disso, foram observadas reativações de infeções virais [p. ex. poliomavírus (BK)]. Os doentes com estado funcional ECOG 2 de base, apresentaram uma maior incidência de infeções graves em comparação com os doentes com um estado funcional ECOG  $< 2$ . Para informações sobre o tratamento clínico das infeções, ver secção 4.4.

## *Síndrome de libertação de citocinas (SLC)*

No ensaio *pivot* (n = 189) foram notificadas reações graves de SLC em 0,5% dos doentes, com um tempo mediano de 2 dias até ao aparecimento dos sintomas. Para informações sobre o tratamento clínico da SLC, ver secção 4.4.

## *Aumento das enzimas hepáticas*

No ensaio *pivot* (n = 189), o aumento das enzimas hepáticas foi notificado em 27,5% dos doentes. Foram observadas reações adversas graves e de grau  $\geq 3$  (tais como o aumento dos níveis de ALT, AST e de bilirrubina no sangue) em 2,1% e 15,3% dos doentes, respetivamente. O tempo mediano até ao aparecimento do primeiro evento, foi de 3 dias a contar do início do tratamento com BLINCYTO. As reações adversas hepáticas foram, de modo geral, de curta duração e rápida resolução, muitas vezes com a continuação ininterrupta do tratamento com BLINCYTO. Para informações sobre o tratamento clínico dos níveis elevados de enzimas hepáticas, ver secção 4.4.

## *Leucoencefalopatia incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva*

Foram notificados casos de leucoencefalopatia. Doentes com resultados de exames de RM/TC compatíveis com um quadro de leucoencefalopatia, tiveram acontecimentos adversos graves concomitantes incluindo estado confusional, tremores, perturbações cognitivas, encefalopatia e convulsões. Embora exista a possibilidade do desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), não foi notificado qualquer caso de LMP no ensaio *pivot*.

## População pediátrica

A experiência em doentes pediátricos é limitada. BLINCYTO foi avaliado em doentes pediátricos com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, num estudo de fase I/II de titulação/avaliação de dose. Numa dose superior à dose recomendada para doentes adultos, ocorreu um caso de insuficiência cardíaca fatal num quadro potencialmente fatal de síndrome de libertação de citocinas (SLC) e síndrome de lise tumoral (SLT), ver secção 4.4.

## Outras populações especiais:

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

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

## Imunogenicidade

No ensaio *pivot* (n = 189), menos de 1,4% dos doentes tratados com blinatumomab tiveram resultados positivos para anticorpos de ligação e neutralização anti-blinatumomab. Todos os doentes com anticorpos de ligação positivos anti-blinatumomab também apresentavam anticorpos de neutralização positivos anti-blinatumomab. A formação de anticorpos anti-blinatumomab pode afetar a farmacocinética do blinatumomab.

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### Mecanismo de ação

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

#### Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas respostas imunitárias e farmacodinâmicas consistentes nos doentes estudados. Durante a perfusão intravenosa contínua ao longo de 4 semanas, a resposta farmacodinâmica caracterizou-se por uma ativação e redistribuição inicial das células T, rápida depleção das células B periféricas e elevação temporária das citocinas.

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

observado um aumento das contagens de células T acima dos valores de base (expansão das células T).

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

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

### Eficácia e segurança clínicas

Um número total de 225 doentes com idade  $\geq 18$  anos de idade e com LLA de células B precursoras, em recaída ou refratária, foram expostos ao BLINCYTO durante os ensaios clínicos.

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

Os doentes foram pré-medicados com profilaxia obrigatória do líquido cefalorraquidiano que consiste num esquema intratecal de acordo com as orientações institucionais ou nacionais dentro de 1 semana antes do início do tratamento com blinatumomab. BLINCYTO foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua. No primeiro ciclo, a dose inicial foi de 9 mcg/dia na semana 1 e, em seguida, 28 mcg/dia nas 3 semanas seguintes. A dose alvo de 28 mcg/dia foi administrada no ciclo 2 e nos ciclos seguintes a partir do dia 1 de cada ciclo. Era possível um ajuste da dose em caso de acontecimentos adversos. A população tratada incluía 189 doentes tratados com, pelo menos, 1 perfusão de BLINCYTO; o número médio de ciclos por doente foi 1,6. Os doentes que tinham respondido ao BLINCYTO mas que apresentaram posteriormente uma recaída tinham a opção de ser novamente tratados com BLINCYTO. Entre os doentes tratados, a mediana de idades foi 39 anos (intervalo: 18 a 79 anos, incluindo 25 doentes  $\geq 65$  anos de idade), 64 dos 189 doentes (33,9%) tinham recebido um TCEH antes do tratamento com BLINCYTO e 32 dos 189 (16,9%) receberam mais de 2 terapias de resgate anteriores.

A variável primária foi a taxa de remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RC/RP\*) nos 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Oitenta e um dos 189 doentes (42,9%) atingiram RC/RP\* nos primeiros 2 ciclos de tratamento, tendo a maioria das respostas (64 de 81) ocorrido num ciclo de tratamento. Na população idosa ( $\geq 65$  anos de idade) 11 dos 25 doentes (44,0%) atingiram RC/RP\* nos primeiros 2 ciclos de tratamento (ver secção 4.8 para informações sobre segurança em idosos). Quatro doentes atingiram RC durante os ciclos de consolidação, resultando numa RC cumulativa de 35,4% (67/189; IC 95%: 28,6% – 42,7%). Trinta e dois dos 189 (17%) doentes receberam um TCEH alogénico durante a RC/RP\* induzida por BLINCYTO (ver tabela 1).

**Tabela 1. Resultados de eficácia em doentes com idade  $\geq 18$  anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) das células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária**

	<b>n (%)</b> <b>(n = 189)</b>	<b>IC 95%</b>
Remissão completa (RC) <sup>1</sup> /Remissão completa com recuperação hematológica parcial (RP*) <sup>2</sup>	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
RC	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
RP*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos <sup>3</sup>	17 (9%)	[5,3% – 14,0%]
Remissão parcial <sup>4</sup>	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Sobrevivência livre de recidiva para RC/RP*	5,9 meses	[4,8 a 8,3 meses]
Sobrevivência global	6,1 meses	[4,2 a 7,5 meses]
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A RC foi definida como <math>\leq 5\%</math> de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação completa das contagens de células no sangue periférico [plaquetas <math>&gt; 100.000/\text{microlitros}</math> e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) <math>&gt; 1.000/\text{microlitros}</math>].</li> <li>2. A RP* foi definida como <math>\leq 5\%</math> de blastos na medula óssea, sem evidência da doença e recuperação parcial das contagens de células no sangue periférico [plaquetas <math>&gt; 50.000/\text{microlitros}</math> e CAN <math>&gt; 500/\text{microlitros}</math>].</li> <li>3. A medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blastos foi definida como <math>\leq 5\%</math> de blastos na medula óssea, sem evidência de doença, recuperação insuficiente das contagens no sangue periférico: plaquetas <math>\leq 50.000/\text{microlitro}</math> e/ou CAN <math>\leq 500/\text{microlitro}</math></li> <li>4. A remissão parcial foi definida como 6 a 25% de blastos na medula óssea, com uma redução de, pelo menos, 50% em relação aos valores de base</li> </ol>		

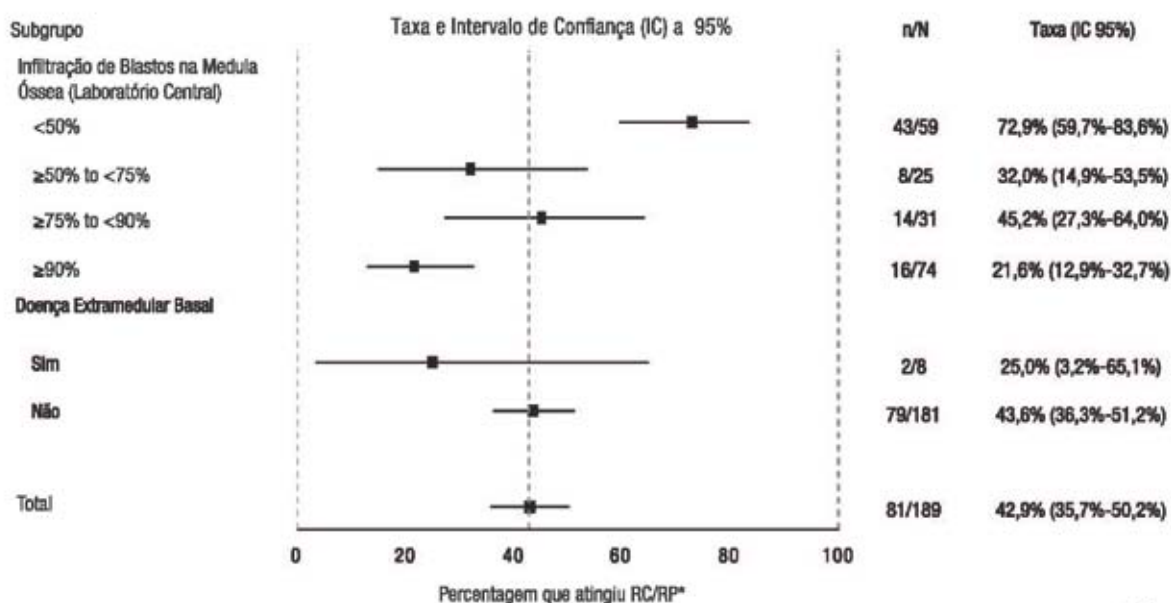
Numa análise exploratória pré-definida, 60 dos 73 doentes avaliáveis com RC/RP\* (82,2%) apresentavam igualmente respostas de doença residual mínima (definida como doença residual mínima por PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ).

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

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

Os doentes com a maior carga tumoral, medida como a percentagem de blastos de base na medula óssea ( $\geq 90\%$ ), mantiveram uma resposta clinicamente significativa com uma taxa de RC/RP\* de 21,6% (IC 95%: 12,9 – 32,7) (ver figura 1). Os doentes com baixas cargas tumorais ( $< 50\%$ ) responderam melhor ao tratamento com blinatumomab apresentando uma taxa de RC/RP\* de 72,9% (IC 95%: 59,7 – 83,6).

**Figura 1. Representação gráfica da taxa de RC/RP\* durante os dois primeiros ciclos do estudo MT103-211 (grupo de análise primária)**



No estudo de fase II, aberto, multicêntrico, de titulação da dose em 36 doentes (idade  $\geq 18$  anos de idade com LLA das células B precursoras em recaída após, pelo menos, indução e consolidação, ou com doença refratária com  $> 5\%$  de blastos na medula óssea, estado funcional ECOG  $\leq 2$ , esperança de vida  $\geq 12$  semanas, não sujeitos a transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) nas 6 semanas anteriores ao início do tratamento com blinatumomab, TCEH alogénico nos 3 meses anteriores ao início do tratamento com blinatumomab, ou tratamento anterior com blinatumomab), foram avaliadas a segurança e eficácia do blinatumomab. Quinze dos 36 (41,7%) doentes tinham recebido um TCEH alogénico antes do tratamento com BLINCYTO. A taxa de RC/RP\* foi de 69,4% (25 dos 36 doentes: 15 [41,7%; IC 95%: 25,5% - 59,2%] RC; 10 [27,8%; IC 95%: 14,2% - 45,2%] RP\*). Na população idosa ( $\geq 65$  anos de idade) 4 dos 5 doentes (80,0%) atingiram RC/RP\* com 2 ciclos de tratamento (ver secção 4.8 para informações sobre segurança em idosos). Vinte e dois dos 25 (88%) doentes com remissão hematológica completa apresentaram igualmente respostas de doença residual mínima (DRM, definida como doença residual mínima por PCR  $< 1 \times 10^{-4}$ ). A duração mediana de remissão foi de 8,9 meses, e a mediana da sobrevivência livre de recidiva (SLR) foi de 7,6 meses. A mediana da sobrevivência global (SG) foi de 9,8 meses.

A informação sobre doentes com LLA de células B precursoras em primeira recaída tardia, definida como uma recaída que ocorre mais de 12 meses após a primeira remissão ou mais de 12 meses após TCEH na primeira remissão, é limitada. Em estudos clínicos, 88,9% (8/9) dos doentes com primeira recaída tardia, tal como definido nos estudos individuais, atingiram RC/RP\* dentro dos primeiros 2 ciclos de tratamento com 62,5% (6/9) a atingir resposta DRM e 37,5% (3/9) a serem sujeitos a TCEH alogénico após tratamento com blinatumomab. A mediana da sobrevivência global (OS) foi 17,7 meses (IC 3.1 – não estimável).

#### População pediátrica

A experiência em doentes pediátricos é limitada, ver secção 4.8.

A Agência Europeia de Medicamentos prorrogou a obrigação de submeter os resultados dos estudos de BLINCYTO em crianças entre 1 mês e menos de 18 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda (ver secção 4.2 para informações sobre utilização em pediatria).

Este medicamento foi autorizado segundo um procedimento conhecido como “aprovação condicional”. Isto significa que é esperada posteriormente mais evidência acerca deste medicamento.



A Agência Europeia de Medicamentos irá rever novas informações sobre este medicamento, pelo menos, anualmente, e, se necessário, este RCM será atualizado.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do blinatumomab é linear num intervalo de doses entre 5 e 90 mcg/m<sup>2</sup>/dia (aproximadamente equivalente a 9-162 mcg/dia) em doentes adultos. Após perfusão intravenosa contínua, ao fim de um dia foi atingida a concentração sérica em estado estacionário (C<sub>ss</sub>) que se manteve estável ao longo do tempo. O aumento dos valores médios de C<sub>ss</sub> foi aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses testado. Nas doses clínicas de 9 mcg/dia e 28 mcg/dia para o tratamento da LLA em recaída/refratária, a C<sub>ss</sub> média (DP) foi de 211 (258) pg/ml e 621 (502) pg/ml, respetivamente.

### Distribuição

O volume estimado de distribuição médio (DP) baseado na fase final (V<sub>z</sub>) foi de 4,52 (2,89) l após perfusão intravenosa contínua de blinatumomab.

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

### Peso corporal, área de superfície corporal, género e idade

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional a fim de avaliar os efeitos das características demográficas na farmacocinética do blinatumomab. Os resultados sugerem que a idade (18 a 80 anos), o género, o peso corporal (44 a 134 kg) e a área de superfície corporal (1,39 a 2,57) não influenciam a farmacocinética do blinatumomab. A experiência de blinatumomab em adultos com peso inferior a 45 kg é muito limitada.

### Compromisso renal

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

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

### Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos com o blinatumomab em doentes com compromisso hepático. Os níveis de base de ALT e AST foram utilizados para avaliar o efeito do compromisso

hepático na depuração do blinatumomab. A análise farmacocinética populacional sugeriu que não existia associação entre os níveis de ALT ou AST e a depuração do blinatumomab.

#### População pediátrica

A experiência em doentes pediátricos é limitada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

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

#### Solução (estabilizadora):

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

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frascos para injetáveis fechados

3 anos

### Solução reconstituída

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

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

### Solução diluída (bolsa de perfusão preparada)

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

Do ponto de vista microbiológico, as bolsas de perfusão preparadas devem ser utilizadas imediatamente.

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

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

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

Não congelar.

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

Para informações sobre condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

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

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Preparação asséptica

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

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

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

### Instruções especiais de apoio a uma preparação rigorosa

- A solução (estabilizadora) é fornecida no interior da embalagem de BLINCYTO e é utilizada para revestir a bolsa de perfusão pré-cheia antes da adição da solução reconstituída de BLINCYTO. **Não use esta solução (estabilizadora) para a reconstituição do pó para concentrado de BLINCYTO.**
- O volume total da solução reconstituída e diluída de BLINCYTO será superior ao volume a administrar ao doente (240 ml). Este volume tem em consideração as perdas na linha de perfusão intravenosa e serve para garantir que o doente recebe a dose completa de BLINCYTO.
- Quando preparar uma bolsa de perfusão, remova todo o ar da bolsa de perfusão. Isto é particularmente importante quando for utilizada uma bomba de perfusão para utilização em ambulatório.
- Utilize os volumes específicos indicados nas instruções de reconstituição e diluição abaixo, a fim de minimizar erros de cálculo.

### Outras instruções

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

### Preparação da solução para perfusão

Para cada dose e tempo de perfusão são fornecidas instruções específicas de reconstituição e diluição. Verifique a dose de BLINCYTO e o tempo de perfusão prescritos e identifique a secção de preparação adequada na lista apresentada abaixo. Siga os passos seguintes para a reconstituição de BLINCYTO e preparação da bolsa de perfusão.

- a) para uma dose de 9 mcg/dia perfundida ao longo de 24 horas a uma taxa de 10 ml/h
- b) para uma dose de 9 mcg/dia perfundida ao longo de 48 horas a uma taxa de 5 ml/h
- c) para uma dose de 9 mcg/dia perfundida ao longo de 72 horas a uma taxa de 3,3 ml/h
- d) para uma dose de 9 mcg/dia perfundida ao longo de 96 horas a uma taxa de 2,5 ml/h
- e) para uma dose de 28 mcg/dia perfundida ao longo de 24 horas a uma taxa de 10 ml/h
- f) para uma dose de 28 mcg/dia perfundida ao longo de 48 horas a uma taxa de 5 ml/h
- g) para uma dose de 28 mcg/dia perfundida ao longo de 72 horas a uma taxa de 3,3 ml/h
- h) para uma dose de 28 mcg/dia perfundida ao longo de 96 horas a uma taxa de 2,5 ml/h

Antes da preparação, assegure-se de que tem os seguintes materiais disponíveis:

Dose	Tempo de perfusão (h)	Taxa de perfusão (ml/h)	Número de embalagens de BLINCYTO
<b>9 mcg/dia</b>	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
<b>28 mcg/dia</b>	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

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

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

a) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 24 horas a uma taxa de 10 ml/h*

1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml de solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
  - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
  - A adição de água para injetáveis estéril sem conservantes ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
5. Com uma seringa, transfira assepticamente 0,83 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micron.
7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

b) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 48 horas a uma taxa de 5 ml/h*

1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.

3. Com uma seringa, reconstitua um frasco de injetáveis de pó de concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira assepticamente 1,7 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- c) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 72 horas a uma taxa de 3,3 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitual contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
  3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira assepticamente 2,5 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

- d) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 96 horas a uma taxa de 2,5 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
  3. Utilize dois frascos para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira assepticamente 3,5 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (2,0 ml de um frasco para injetáveis e os restantes 1,5 ml do segundo frasco para injetáveis). Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm. (mícron).
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- e) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 24 horas a uma taxa de 10 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml de solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
  3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira assepticamente 2,6 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm. (mícron).

7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)**.
8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

f) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 48 horas a uma taxa de 5 ml/h*

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

g) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 72 horas a uma taxa de 3,3 ml/h*

1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir aseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) dos frascos para injetáveis.
3. Utilize três frascos para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
  - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
  - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.



4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira asseticamente 8 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (2,8 ml de cada um dos dois primeiros frascos para injetáveis e os restantes 2,4 ml do terceiro frasco para injetáveis). Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micron.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- h) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 96 horas a uma taxa de 2,5 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir asseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) dos frascos para injetáveis.
  3. Utilize quatro frascos para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira asseticamente 10,7 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (2,8 ml de cada um dos três primeiros frascos para injetáveis e os restantes 2,3 ml do quarto frasco para injetáveis). Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 micron.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

Para instruções sobre a administração, ver secção 4.2.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/15/1047/001

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

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

· **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

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

· **Plano de Gestão de Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

## · **Medidas adicionais de minimização do risco**

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

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

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

**O material educacional para o médico** deve conter:

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

### Erros de medicação (EM)

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

### Eventos neurológicos

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

**O material educacional para o farmacêutico** deve conter:

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

**O material educacional para o enfermeiro** deve conter:

1. **O Resumo das Características do Medicamento (RCM)**
2. **O guia para enfermeiros**, contendo os seguintes elementos-chave:
  - Menções sobre a importância da notificação de RAMs
  - Descrição dos procedimentos de administração de BLINCYTO
  - Descrição da monitorização do doente e do controlo dos primeiros sinais e sintomas dos eventos neurológicos
  - Recomendação para os doentes não conduzirem enquanto estiverem em tratamento com BLINCYTO e para contactar imediatamente o médico/enfermeiro assistente se experienciarem sintomas neurológicos

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

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

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

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

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

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

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

#### **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Estudo 00103311 (TOWER): Um estudo do anticorpo BITE blinatumomab <i>versus</i> o tratamento padrão de quimioterapia em adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) das células B precursoras, em recaída ou refratária.	Q12017

- **Condições ou restrições a serem implementadas pelos Estados-Membro relacionadas com a utilização segura e eficaz do medicamento**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

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

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

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: ácido cítrico mono-hidratado (E330), trealose di-hidratada, cloridrato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio.

Solução (estabilizadora): ácido cítrico mono-hidratado (E330), cloridrato de lisina, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Ver o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado e solução para solução para perfusão:

1 frasco para injetáveis com pó.

1 frasco para injetáveis de solução (estabilizadora). Adicionar apenas à bolsa com cloreto de sódio.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não agitar a solução reconstituída.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/15/1047/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

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

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

**FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ**

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

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

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

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

**FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SOLUÇÃO (ESTABILIZADORA)**

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

Solução (estabilizadora).  
BLINCYTO

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml

**6. OUTRAS**

Adicionar apenas à bolsa com cloreto de sódio.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é BLINCYTO e para que é utilizado**

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

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

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar BLINCYTO**

##### **Não utilize BLINCYTO:**

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

##### **Advertências e precauções**

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

- se alguma vez teve problemas neurológicos, por exemplo, tremelico (ou tremor), sensações anormais, convulsões, perda de memória, confusão, desorientação, perda do equilíbrio ou dificuldade em falar. Se continuar a sofrer de condições ou problemas neurológicos ativos, informe o seu médico. Se a sua leucemia tiver atingido o cérebro e/ou a medula espinal, o seu médico pode ter de tratar primeiro dessa situação antes de poder iniciar o tratamento com BLINCYTO. O seu médico irá avaliar o seu sistema nervoso e fazer exames antes de decidir se pode receber o tratamento com BLINCYTO. O seu médico pode precisar de tomar precauções especiais consigo durante o tratamento com BLINCYTO.
- se tiver uma infeção ativa.

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

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

- se sofrer de convulsões, dificuldade em falar ou em articular as palavras, confusão e desorientação ou perda do equilíbrio.
- se sentir arrepios ou tremores, ou se sentir calor; deverá medir a temperatura porque poderá ter febre – estes podem ser sintomas de uma infeção.
- se, em qualquer momento, desenvolver uma reação durante a perfusão, incluindo tonturas, sensação de desmaio, náuseas, inchaço da face, dificuldade em respirar, pieira ou erupção cutânea.

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

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

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

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

### **Crianças e adolescentes**

BLINCYTO não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e BLINCYTO**

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

### **Gravidez e amamentação**

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

### **Contraceção**

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

## Gravidez

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

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

## Amamentação

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

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

## **BLINCYTO contém sódio**

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

## **3. Como utilizar BLINCYTO**

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

### **Como é administrado BLINCYTO**

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

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

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

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



## O seu primeiro ciclo

A dose inicial recomendada para o seu primeiro ciclo é de 9 microgramas por dia durante 1 semana. O seu médico pode decidir aumentar em seguida a sua dose para 28 microgramas por dia nas semanas 2, 3 e 4 do seu tratamento.

## Os ciclos seguintes

Se o seu médico decidir que deve receber ciclos adicionais de BLINCYTO, a sua bomba será programada para perfusão de uma dose de 28 microgramas por dia.

## Medicamentos administrados antes de cada ciclo de BLINCYTO

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

## Cateter de perfusão

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

## Bomba de perfusão e tubo de administração intravenosa

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

Contacte o seu médico ou enfermeiro imediatamente se:

- houver um problema com a sua bomba ou se o alarme da bomba tocar
- pensa que recebeu mais BLINCYTO do que deveria, por exemplo, se a bolsa de perfusão ficar vazia antes da substituição prevista
- se a bomba de perfusão deixar de funcionar inesperadamente. Não tente reiniciar a bomba. O seu médico decidirá quando irá receber a dose seguinte de BLINCYTO.

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

## 4. Efeitos secundários possíveis

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

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

- arrepios, tremores, febre, batimento cardíaco rápido, diminuição da pressão arterial, dores nos músculos, sensação de cansaço, tosse, dificuldade em respirar, confusão, vermelhidão, inchaço ou corrimento na zona afetada ou no local da linha de perfusão – estes podem ser sinais de uma infeção
- eventos neurológicos: tremelico (ou tremor), confusão, perturbações das funções cerebrais (encefalopatia), dificuldade em falar (afasia), convulsão
- febre, inchaço, arrepios, diminuição ou aumento da pressão arterial e líquido nos pulmões, que se podem agravar – estes podem ser sinais da chamada síndrome de libertação de citocinas.

O tratamento com BLINCYTO pode provocar uma diminuição dos níveis de determinados glóbulos brancos com ou sem febre associada (neutropenia febril ou neutropenia) ou pode conduzir a um aumento dos níveis de potássio, ácido úrico e fosfato no sangue e a uma diminuição dos níveis de

cálcio no sangue (síndrome de lise tumoral). O seu médico irá realizar análises regulares ao seu sangue durante o tratamento com BLINCYTO.

Outros efeitos secundários incluem:

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

- infeções no sangue incluindo bacteriana, fúngica, viral ou outros tipos de infeção
- diminuição dos níveis de determinados glóbulos brancos com ou sem febre associada [neutropenia (febril), leucopenia], diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos, diminuição dos níveis de plaquetas
- febre, inchaço, arrepios, diminuição ou aumento da pressão arterial e líquido nos pulmões, que se podem agravar (síndrome de libertação de citocinas)
- níveis baixos de potássio no sangue, níveis baixos de magnésio no sangue, níveis elevados de açúcar no sangue, diminuição do apetite
- dificuldade em dormir
- dores de cabeça, tremelico (ou tremor), tonturas
- baixa pressão arterial
- tosse
- náusea, obstipação, diarreia, dor abdominal, vômitos, erupção cutânea
- dor nas costas, dor nas extremidades, articulações inchadas e dolorosas, dor nos ossos
- febre (pirexia), inchaço das mãos, tornozelos ou pés, arrepios, fadiga, dor no peito
- aumento dos níveis das enzimas hepáticas (ALT, AST)
- reações relacionadas com a perfusão podem incluir pieira, vermelhidão, inchaço da face, dificuldade em respirar, pressão arterial baixa, pressão arterial alta.

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

- infeção grave que pode causar falência dos órgãos, choque ou pode ser fatal (sépsis)
- infeção pulmonar (pneumonia)
- aumento das contagens de glóbulos brancos, diminuição dos níveis de alguns glóbulos brancos (linfopenia)
- febre, inchaço, arrepios, diminuição ou aumento da pressão arterial e líquido nos pulmões, que podem ser graves e podem ser fatais (cascata de citocinas), reação alérgica
- diminuição dos níveis de fosfato no sangue
- diminuição dos níveis de proteínas no sangue, provocando retenção de água
- complicações que ocorrem após o tratamento do cancro e que podem conduzir a um aumento dos níveis de potássio, ácido úrico e fosfato no sangue e a uma diminuição dos níveis de cálcio no sangue (síndrome de lise tumoral)
- confusão, desorientação
- perturbações da função cerebral (encefalopatia) tais como dificuldade em falar (afasia), formigueiro na pele (parestesia), convulsão, dificuldade em pensar ou em processar os pensamentos, dificuldades de memória
- batimentos cardíacos rápidos (taquicardia)
- inchaço da face, dos lábios, da boca, da língua ou da garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar
- níveis baixos de anticorpos chamados “imunoglobulinas” que ajudam o sistema imunitário a combater as infeções (diminuição dos níveis de imunoglobulinas)
- alterações ao nível do sangue, incluindo aumento dos níveis de bilirrubina
- aumento dos níveis das enzimas hepáticas (GGT).

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

- um problema que causa a fuga de líquido dos pequenos vasos sanguíneos para o corpo (síndrome de extravasamento capilar).

## Comunicação de efeitos secundários

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

## 5. Como conservar BLINCYTO

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

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

### Frascos para injetáveis fechados:

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

### Solução reconstituída (solução BLINCYTO):

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

### Solução diluída (bolsa de perfusão preparada):

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

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

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de BLINCYTO

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

## Qual o aspeto de BLINCYTO e conteúdo da embalagem

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

Cada embalagem de BLINCYTO contém:

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

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

### **Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

### **Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

---

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

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

A dose inicial recomendada de BLINCYTO no primeiro ciclo é de 9 mcg/dia na semana 1 (primeiros 7 dias) de tratamento.

A dose deve ser aumentada para 28 mcg/dia com início na semana 2 até à semana 4 do primeiro ciclo. Em todos os ciclos subsequentes a dose deverá ser de 28 mcg/dia ao longo de todo o período de tratamento de 4 semanas.

Deve ser administrada uma dose terapêutica de 9 mcg/dia ou 28 mcg/dia ao doente, através de uma perfusão de um total de 240 ml de solução para perfusão de BLINCYTO, através de uma das 4 taxas de perfusão constantes e tempos de duração associados:

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

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

### Preparação assética

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

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

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

### Instruções especiais de apoio a uma preparação rigorosa

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

### Outras instruções

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

### Preparação da solução para perfusão

Para cada dose e tempo de perfusão são fornecidas instruções específicas de reconstituição e diluição. Verifique a dose de BLINCYTO e o tempo de perfusão prescrito e identifique a secção de preparação correspondente na lista apresentada abaixo. Siga os passos seguintes para a reconstituição de BLINCYTO e preparação da bolsa de perfusão.

- a) para uma dose de 9 mcg/dia para perfusão ao longo de 24 horas a uma taxa de perfusão de 10 ml/h
- b) para uma dose de 9 mcg/dia para perfusão ao longo de 48 horas a uma taxa de perfusão de 5 ml/h
- c) para uma dose de 9 mcg/dia para perfusão ao longo de 72 horas a uma taxa de perfusão de 3,3 ml/h
- d) para uma dose de 9 mcg/dia para perfusão ao longo de 96 horas a uma taxa de perfusão de 2,5 ml/h
- e) para uma dose de 28 mcg/dia para perfusão ao longo de 24 horas a uma taxa de perfusão de 10 ml/h
- f) para uma dose de 28 mcg/dia para perfusão ao longo de 48 horas a uma taxa de perfusão de 5 ml/h

- g) para uma dose de 28 mcg/dia para perfusão ao longo de 72 horas a uma taxa de perfusão de 3,3 ml/h
- h) para uma dose de 28 mcg/dia para perfusão ao longo de 96 horas a uma taxa de perfusão de 2,5 ml/h

Antes da preparação, assegure-se que tem os seguintes materiais disponíveis:

Dose	Tempo de perfusão (h)	Taxa de perfusão (ml/h)	Número de embalagens de BLINCYTO
9 mcg/dia	24	10	1
	48	5	1
	72	3,3	1
	96	2,5	2
28 mcg/dia	24	10	1
	48	5	2
	72	3,3	3
	96	2,5	4

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

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

a) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 24 horas a uma taxa de 10 ml/h*

1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir asseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
  - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
  - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
4. Inspeccione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**

5. Com uma seringa, transfira aseticamente 0,83 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)**.
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- b) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 48 horas a uma taxa de 5 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir aseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
  3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira aseticamente 1,7 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)**.
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- c) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 72 horas a uma taxa de 3,3 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitual contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir aseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
  3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.



4. Inspecione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira asseticamente 2,5 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- d) *Preparação de uma dose de 9 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 96 horas a uma taxa de 2,5 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir asseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.
  3. Utilize dois frascos para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspecione visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira asseticamente 3,5 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (2,0 ml de um frasco para injetáveis e os restantes 1,5 ml do segundo frasco para injetáveis). Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- e) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 24 horas a uma taxa de 10 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir asseticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) do frasco para injetáveis.

3. Com uma seringa, reconstitua um frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis estéril sem conservantes para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
  - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
  - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
5. Com uma seringa, transfira assepticamente 2,6 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

f) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 48 horas a uma taxa de 5 ml/h*

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

- g) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 72 horas a uma taxa de 3,3 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) dos frascos para injetáveis.
  3. Utilize três frascos para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira assepticamente 8 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (2,8 ml de cada um dos dois primeiros frascos para injetáveis e os restantes 2,4 ml do terceiro frasco para injetáveis). Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
  6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.
- h) *Preparação de uma dose de 28 mcg/dia de BLINCYTO para perfusão ao longo de 96 horas a uma taxa de 2,5 ml/h*
1. Utilize uma bolsa de perfusão pré-cheia com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que habitualmente contém um volume total entre 265 e 275 ml.
  2. Para revestir a bolsa de perfusão, utilize uma seringa para transferir assepticamente 5,5 ml da solução (estabilizadora) para a bolsa de perfusão. Misture suavemente o conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite a restante solução (estabilizadora) dos frascos para injetáveis.
  3. Utilize quatro frascos para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO. Com uma seringa, reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado de BLINCYTO com 3 ml de água para injetáveis. Direcione a água para injetáveis para a zona lateral do frasco para injetáveis durante a reconstituição. Agite suavemente o conteúdo para evitar a formação excessiva de espuma. **Não agitar.**
    - **Não reconstitua o pó para concentrado de BLINCYTO com a solução (estabilizadora).**
    - A adição de água para injetáveis ao pó para concentrado resulta num volume total de 3,08 ml para uma concentração final de BLINCYTO de 12,5 mcg/ml.
  4. Inspeção visualmente a solução reconstituída relativamente a partículas e a descoloração da solução durante a reconstituição e antes de iniciar a perfusão. A solução resultante deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela. **Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.**
  5. Com uma seringa, transfira assepticamente 10,7 ml da solução reconstituída de BLINCYTO para a bolsa de perfusão (2,8 ml de cada um dos três primeiros frascos para injetáveis e os restantes 2,3 ml do quarto frasco para injetáveis). Misture suavemente o

- conteúdo da bolsa para evitar a formação de espuma. Rejeite qualquer restante da solução reconstituída de BLINCYTO.
6. Mantendo as condições assépticas, ligue o tubo de administração intravenosa à bolsa de perfusão com o filtro integrado estéril de 0,2 microm.
  7. Remova o ar da bolsa de perfusão e lave a linha de perfusão intravenosa **apenas** com a solução para perfusão preparada. **Não lave a linha de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)**.
  8. Se não utilizar imediatamente, conserve a uma temperatura de 2°C – 8°C.

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

#### Modo de administração

**Nota importante: Não irrigue as linhas de perfusão ligadas ao doente, pois pode provocar uma administração inadvertida de BLINCYTO em bólus. A perfusão de BLINCYTO deve ser administrada através de um lúmen exclusivo.**

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

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

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

#### Condições de conservação e prazo de validade

*Frascos fechados:*

3 anos (2°C – 8°C)

*Solução reconstituída:*

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

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

*Solução diluída (bolsa de perfusão preparada)*

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

Do ponto de vista microbiológico, as bolsas de perfusão preparadas devem ser utilizadas imediatamente.

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

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO CONDICIONAL E SIMILARIDADE APRESENTADOS PELA AGÊNCIA  
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

## **Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:**

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.

- **Similaridade**

O CHMP considera que o BLINCYTO não é similar aos medicamentos órfãos autorizados no âmbito do artigo 3.º do Regulamento (CE) N.º 847/2000 da Comissão, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.