

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

▼ **BLINCYTO (blinatumomab)**

Viktig sikkerhetsinformasjon til leger

Denne opplæringsbrosjyren inneholder viktig informasjon om administrasjon av BLINCYTO og risikoen for feilmedisinering og nevrologiske hendelser.

Den er viktig for å sikre trygg og effektiv bruk av legemidlet og hensiktsmessig håndtering av de viktige utvalgte risikoene, og det anbefales derfor at du leser gjennom materialet nøye før legemidlet forskrives og administreres.

Gjennomgå pasientbrosjyren sammen med pasienten og gi ut pasientkortet med utfylt kontaktinformasjon.

Hvis du har spørsmål vedrørende administrasjon av og bivirkninger forbundet med BLINCYTO, kan du se i preparatomtalen, som finnes på Felleskatalogens nettside på følgende lenke: www.felleskatalogen.no

Alt sikkerhetsmateriale, også pasientmaterialet, er tilgjengelig på www.felleskatalogen.no

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell bes melde mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

BLINCYTO (blinatumomab)

Denne veiledningen er utarbeidet som del av en risikominimeringsplan (RMP) for forskrivende leger som er involvert i omsorgen for pasienter som behandles med BLINCYTO, for å gi deg ytterligere informasjon om noen av risikoene (nevrologiske hendelser og feilmedisinering) forbundet med bruk av BLINCYTO.

Hva er BLINCYTO?

BLINCYTO er en bi-spesifikk, antistoffbasert T-celleaktivator som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av celler med B-lineært opphav, og til CD3 på overflaten av T-celler. BLINCYTO er indisert som:

- monoterapi for behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD 19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)
- monoterapi for behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) større enn eller lik 0,1 %
- monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Oversikt over BLINCYTO-behandlingen

Pasientene får BLINCYTO som kontinuerlig intravenøs infusjon.

- Ved behandling av Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL anbefales ved oppstart sykehusinnleggelse minimum
 - de 9 første dagene i første syklus
 - de 2 første dagene i andre syklus
- Ved behandling av Philadelphia-kromosom-negativ MRD-positiv B-prekursor ALL anbefales sykehusinnleggelse minimum
 - de 3 første dagene i første syklus
 - de 2 første dagene i påfølgende sykluser

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

- Tilsyn av helsepersonell eller sykehusinnleggelse anbefales ved alle påfølgende syklusstarter og ved gjenopptatt behandling (f.eks. dersom behandlingen avbrytes i 4 timer eller mer)
- Hos pasienter med tidligere eller eksisterende klinisk relevante patologiske tilstander i sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.4 i preparatomtalen) anbefales sykehusinnleggelse i minimum de første 14 dagene i den første syklusen. I den andre syklusen anbefales sykehusinnleggelse i minimum 2 dager, og klinisk vurdering skal baseres på toleransen overfor blinatumomab i den første syklusen. Det skal utvises forsiktighet da det er observert sen forekomst av de første nevrologiske hendelsene.

Dosering ved Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL

En enkelt behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig infusjon av BLINCYTO. Mellom hver behandlingssyklus er det 14 behandlingsfrie dager (2 uker). Pasientene kan få 2 behandlingssykluser. Pasienter som har oppnådd fullstendig remisjon (CR/CRh*) etter 2 behandlingssykluser, kan få opptil 3 tilleggssykluser med vedlikeholdsbehandling av BLINCYTO, basert på en individuell nytte-risiko-vurderinger.

Anbefalt døgndose beregnes ut fra pasientens vekt. Pasienter som veier 45 kg eller mer mottar en fast dose, og for pasienter som veier mindre enn 45 kg beregnes dosen ut fra pasientens kroppsoverflate. Hos voksne pasienter skal deksametason 20 mg intravenøst administreres 1 time før oppstart av hver behandlingssyklus med BLINCYTO.

Hos pediatriske pasienter skal deksametason 10 mg/m² (maksimalt 20 mg) administreres peroralt eller intravenøst 6 til 12 timer før oppstart av BLINCYTO (syklus 1, dag 1). Dette skal etterfølges av deksametason 5 mg/m² peroralt eller intravenøst innen 30 minutter før oppstart av BLINCYTO (syklus 1, dag 1).

Anbefalt dose (for pasienter som har en vekt fra 45 kg og oppover, eller under 45 kg) er angitt nedenfor i tabell 1.

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

Tabell 1. Anbefalt dose for Philadelphia-kromosom-negativ residiverende eller refraktær B-prekursor ALL

Pasient-vekt	Syklus 1			Påfølgende sykluser	
	Dag 1-7	Dag 8-28	Dag 29-42	Dag 1-28	Dag 29-42
45 kg eller mer (<i>fast dose</i>)	9 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	14 dagers behandlingsfritt intervall	28 mikrog/dag via kontinuerlig infusjon	14 dagers behandlingsfritt intervall
Mindre enn 45 kg (<i>dose basert på kropps-overflate</i>)	5 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke mer enn 9 mikrog/dag</i>)	15 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke mer enn 28 mikrog/dag</i>)		15 mikrog/m ² /dag via kontinuerlig infusjon (<i>ikke mer enn 28 mikrog/dag</i>)	

Dosering for MRD-positiv B-prekursor ALL (for pasienter med en vekt på minst 45 kg)

Én enkelt behandlingssyklus med induksjon eller konsolidering med BLINCYTO er 28 dager (4 uker) kontinuerlig intravenøs infusjon, fulgt av et 14 dagers (2 ukers) behandlingsfritt intervall (til sammen 42 dager). Pasientene kan få 1 syklus med induksjonsbehandling, etterfulgt av opptil 3 ytterligere sykluser med konsolideringsbehandling med BLINCYTO. De fleste pasienter som responderer på blinatumomab, oppnår respons etter 1 syklus (se pkt. 5.1 i preparatomtalen). Behandlende lege bør derfor vurdere den potensielle nytten og risikoen som er forbundet med fortsatt behandling hos pasienter som ikke viser hematologisk og/eller klinisk bedring etter 1 behandlingssyklus.

Anbefalt dose (for pasienter som veier minst 45 kg) er angitt nedenfor i tabell 2. Prednison 100 mg intravenøst eller tilsvarende (f.eks. deksametason 16 mg) bør administreres 1 time før oppstart av hver behandlingssyklus med BLINCYTO.

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

Tabell 2. Anbefalt dose for MRD-positiv B-prekursor ALL (for pasienter som veier minst 45 kg)

Behandlingssyklus(er)	
Induksjonssyklus 1	
Dag 1-28	Dag 29-42
28 mcg/dag	14-dagers behandlingsfritt intervall
Konsolideringssyklus 2-4	
Dag 1-28	Dag 29-42
28 mcg/dag	14-dagers behandlingsfritt intervall

Administrasjonsmåte

Pasientene får BLINCYTO som kontinuerlig intravenøs infusjon. Diskuter infusjonsvarigheten med pasientene, da man kan velge hvor ofte posen skal skiftes. Den totale terapeutiske dosen av tilført BLINCYTO endres imidlertid ikke.

Planlagt hyppighet for utskifting av posen	Infusjonshastighet
Hver 24. time	10 ml/t
Hver 48. time	5 ml/t
Hver 72. time	3,3 ml/t
Hver 96. time	2,5 ml/t

Dosejustering

Ved toksisiteter kan det vurderes å avbryte eller seponere infusjonen av BLINCYTO. Du finner mer detaljerte instruksjoner under Dosejustering i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte i preparatomtalen.

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

Dersom avbruddet i behandlingen etter en bivirkning ikke er lengre enn 7 dager, skal BLINCYTO gjenopptas slik at den samme syklusen fortsettes til totalt 28 dager med infusjon, inkludert dagene før og etter avbruddet i syklusen. Dersom et avbrudd på grunn av en bivirkning er lengre enn 7 dager, skal en ny syklus startes. Dersom toksisiteten vedvarer ut over 14 dager, skal BLINCYTO seponeres permanent, med unntak av de omstendighetene som er beskrevet i preparatomtalen. (Se Dosejustering i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.)

Risiko for feilmedisinering og neurologiske hendelser

Følgende tiltak skal iverksettes for å forebygge eller minimere risikoen for feilmedisinering og neurologiske hendelser.

Feilmedisinering

Feilmedisinering er utilsiktede feil ved forskrivning, utlevering eller administrasjon av et legemiddel mens det tas hånd om av helsepersonellet eller pasienten.

I en klinisk fase 3-studie av voksne pasienter med residiverende/refraktær ALL behandlet med BLINCYTO (N = 267) ble det observert feilmedisinering blant 4,5 % av forsøkspersonene.

For å minimere muligheten for feilmedisinering må du instruere pasientene om følgende:

- om at de ikke skal låse opp pumpen
- om at de ikke skal prøve å reparere pumpen hvis det ser ut til at pumpen ikke fungerer som den skal (hvis det for eksempel utløses en alarm) på et hvilket som helst tidspunkt, og om å kontakte deg eller sykepleieren umiddelbart
- om at de ikke skal endre noen pumpeinnstillinger (unntatt å stoppe pumpen i en akutsituasjon)

Du kan også hjelpe ved å melde fra om eventuell feilmedisinering som du eller pasientene har støtt på eller opplevd, til Statens legemiddelverk.

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Neurologiske hendelser

I en klinisk fase 3-studie (N = 267) og en enarmet klinisk fase 2-studie (N = 189) av voksne pasienter med residiverende/refraktær ALL behandlet med BLINCYTO, forekom det neurologiske hendelser hos omtrent 66 % av forsøkspersonene. De mest vanlige neurologiske bivirkningene (≥ 10 % av pasientene) som ble rapportert, var hodepine og tremor. Andre vanlige bivirkninger (≥ 1 % til < 10 %) omfattet svimmelhet, somnolens, hypoestesi, encefalopati, afasi, parestesi, krampeanfallet, kognitiv lidelse, ataksi og nedsatt hukommelse. Alvorlige og grad ≥ 3 neurologiske hendelser forekom hos henholdsvis omtrent 11,6 % og

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

12,1 % av forsøkspersonene, hvorav de vanligste alvorlige bivirkningene var encefalopati, tremor, afasi og forvirring. De fleste nevrologiske hendelser (80,5 %) var klinisk reversible og opphørte etter stans av BLINCYTO. Mediantid til første hendelse var i løpet av de første 2 behandlingssukene. Ett tilfelle av fatal encefalopati har blitt rapportert i en tidligere enarmet klinisk fase 2-studie. Det ble rapportert nevrologiske hendelser hos 71,5 % av de voksne pasientene med MRD-positiv B-prekursor ALL som ble behandlet med BLINCYTO (N = 137), hvorav 22,6 % ble vurdert som alvorlige. Hendelser av henholdsvis grad ≥ 3 og grad ≥ 4 ble rapportert for 16,1 % og 2,2 % av de voksne pasientene med MRD-positiv B-prekursor ALL.

Vedrørende klinisk håndtering av nevrologiske hendelser viser vi til Nevrologiske hendelser i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler i preparatomtalen.

Eldre pasienter kan være mer utsatt for alvorlige nevrologiske hendelser som kognitiv lidelse, encefalopati og forvirring. Pasienter med nevrologiske tegn og symptomer i anamnesen kan ha en høyere forekomst av nevrologiske hendelser (som tremor, svimmelhet, forvirring, encefalopati og ataksi) mens de får BLINCYTO. Mediantid til første nevrologiske hendelse hos disse pasientene var i løpet av første behandlingssyklus.

Det er begrenset erfaring med BLINCYTO hos pasienter med dokumentert aktiv ALL i CNS eller cerebrospinalvæsken (CSF). Vurder å behandle disse pasientene etter fjerning av CSF-blaster med CNS-rettet behandling (som intratekal kjemoterapi).

Det er også begrenset erfaring hos pasienter med tidligere eller eksisterende klinisk relevante patologiske tilstander i CNS. Det skal utvises særskilt forsiktighet fordi disse pasientene kan ha en større risiko for nevrologiske hendelser (dvs. tremor, svimmelhet, forvirring, encefalopati og ataksi).

Overvåk pasientene for tegn og symptomer på nevrologiske hendelser (f.eks. forvirring, desorientering, svimmelhet, tremor, krampeanfall) før og under hele behandlingssyklusen. Vurder å bruke en jevnlig skrive-test som hjelpemiddel i overvåkingen for nevrologiske hendelser under behandlingen med BLINCYTO.

Vurder å bruke et egnet antikonvulsivt legemiddel ved krampeanfall.

Vurder å avbryte eller seponere infusjonen av BLINCYTO midlertidig etter behov ved nevrologisk toksisitet av grad 3 eller 4. Se tabellen nedenfor.

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

Nevrologisk toksisitet		Tiltak for pasienter som veier 45 kg eller mer	Tiltak for pasienter som veier mindre enn 45 kg
Konvulsjon		Seponer BLINCYTO permanent dersom én eller flere konvulsjoner oppstår.	Seponer BLINCYTO permanent dersom det oppstår mer enn en konvulsjon oppstår.
	Grad 3	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde), og i minst 3 dager. Gjenoppta BLINCYTO-behandlingen med 9 mikrog/dag. Øk til 28 mikrog/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Ved gjenopptatt behandling, premedisiner med en dose på 24 mg deksametason. Reduser så deksametason trinnvis over 4 dager. Dersom toksisiteten oppstod ved 9 mikrog/dag, eller dersom det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, seponer BLINCYTO permanent.	Avbryt BLINCYTO-behandlingen til symptomene ikke er verre enn grad 1 (milde), og i minst 3 dager, gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 mikrog/m ² /dag. Øk til 15 mikrog/m ² /dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Dersom toksisiteten oppstod ved 5 mikrog/m ² /dag, eller dersom det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, seponer BLINCYTO permanent.
Grad 4		Seponer BLINCYTO permanent.	Seponer BLINCYTO permanent.

Det er viktig å veilede pasientene vedrørende potensielle neurologiske effekter:

- Pasientene må ikke kjøre bil, bruke tunge maskiner eller delta i risikofylte aktiviteter mens de får BLINCYTO.
- Pasientene må kontakte deg hvis de får neurologiske symptomer.

Det utføres nå en observasjonsstudie i utvalgte land i den europeiske regionen/sonen for å samle inn data om reell bruk av BLINCYTO. Hovedformålet med denne studien er å karakterisere sikkerhetsprofilen for BLINCYTO i vanlig klinisk praksis, inkludert feilmedisinering. I tillegg utføres det en pasientundersøkelse for å kartlegge pasienters og omsorgspersoners kunnskap om muligheten for neurologiske hendelser og feilmedisinering samt disses kjennskap til pasientopplæringsmaterialet for BLINCYTO.

Du finner mer informasjon om hvorvidt noen av disse studiene gjennomføres i Norge ved å kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen via Amgens avdeling for medisinsk informasjon på tel: +47 23 30 80 00 eller per e-post til medinfonb@amgen.com. Dersom det er pågående studier, vennligst informer dine pasienter om disse og oppmuntre dem til å delta.

I de kliniske studiene av voksne ALL-pasienter som ble behandlet med BLINCYTO, testet mindre enn 3 % positivt for antistoffer mot blinatumomab. Seks av disse pasientene hadde

▼BLINCYTO (blinatumomab) Opplæringsbrosjyre til leger

antistoffer mot blinatumomab med nøytraliserende aktivitet in vitro. Det ble ikke påvist antistoffer mot blinatumomab i kliniske studier av pediatriske pasienter med residiverende eller refraktær ALL behandlet med blinatumomab.

Hvis det mistenkes at det dannes antistoffer mot blinatumomab med klinisk signifikant effekt, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen kontaktes for å diskutere testing for antistoffet. Kontaktinformasjon står i pkt. 6 i pakningsvedlegget.