

Dôležité informácie pre lekárov na minimalizovanie rizík

Táto edukačná príručka obsahuje dôležité informácie týkajúce sa podávania BLINCYTA, rizika medikačných chýb a rizika neurologických reakcií. Tento edukačný materiál je nevyhnutný na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku a vhodného manažmentu dôležitých vybraných rizík, a preto odporúčame, aby ste si ho pred predpisovaním a podávaním tohto lieku pozorne prečítali.

Ak máte nejaké otázky o podávaní liečby a nežiaducich účinkoch spojených s BLINCYTOM, pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), ktorý nájdete na webovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_sk.pdf

Táto príručka bola vypracovaná pre lekárov predpisujúcich a zapojených do starostlivosti o pacientov liečených BLINCYTOM ako súčasť plánu riadenia rizík (RMP). Jej cieľom je poskytnúť Vám ďalšie informácie o niektorých rizikách (neurologických reakciách a medikačných chybách) súvisiacich s používaním BLINCYTA.

Čo je BLINCYTO®?

BLINCYTO je bispecifický T-lymfocyty angažujúci protilátkový konštrukt, ktorý sa špecificky viaže na CD19 s expresiou na povrchu buniek z B línie a na CD3 s expresiou na povrchu T-lymfocytov. Blincyto je indikovaný ako:

- monoterapia dospelým na liečbu relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekursorovej akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) s pozitívnym CD19. Pacienti s B-prekursorovou ALL s pozitívnym chromozómom Philadelphia, ktorí majú neúspešnú liečbu s najmenej 2 inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) a bez alternatívnych možností liečby.
- monoterapia dospelým na liečbu B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19 v prvej alebo druhej úplnej remisii, ktorých minimálne reziduálne ochorenie (minimal residual disease, MRD) je väčšie alebo rovnajúce sa 0,1%.
- monoterapia pediatrickým pacientom vo veku 1 alebo viac rokov na liečbu B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19, ktorá je refraktérna alebo relapsujúca po absolvovaní aspoň dvoch predchádzajúcich liečob alebo relapsujúca po absolvovaní predchádzajúcej alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek.

Prehľad liečby BLINCYTOM

Pacienti budú BLINCYTO dostávať vo forme kontinuálnej intravenózneho infúzie.

Pri iniciácii liečby relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekursorovej ALL sa odporúča hospitalizácia minimálne na:

- prvých 9 dní prvého cyklu
- prvé 2 dni druhého cyklu

Pri liečbe B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym MRD sa odporúča hospitalizácia minimálne počas:

- prvých 3 dní prvého cyklu
- prvých 2 dní následných cyklov
- Na začiatku všetkých ďalších cyklov a pri obnovení liečby (napr. ak je liečba prerušená na 4 hodiny alebo viac) sa odporúča dohľad zdravotníckeho pracovníka alebo hospitalizácia.
- U pacientov s klinicky relevantnou patológiou centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4 v SPC), alebo u tých, ktorí ju majú v anamnéze, sa odporúča hospitalizácia najmenej počas prvých 14 dní prvého cyklu. V druhom cykle sa hospitalizácia odporúča najmenej počas 2 dní a klinický posudok sa má zakladať na znášanlivosti BLINCYTA v prvom cykle. Potrebná je zvýšená opatrnosť, pretože sa zaznamenali prípady neskorého výskytu prvých neurologických udalostí.

Dávkovanie pri relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekursorovej ALL

Jeden liečebný cyklus predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej infúzie BLINCYTA. Každý liečebný cyklus je oddelený 14 dňovým (2-týždňovým) intervalom bez liečby. Pacienti môžu absolvovať 2 liečebné cykly. Pacienti, ktorí po 2 liečebných cykloch dosiahnu úplnú remisiu (CR/CRh*), môžu na základe individuálneho posúdenia prínosu a rizika absolvovať až ďalšie 3 cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM.

Odporúčaná denná dávka závisí od hmotnosti pacienta. Pacienti s hmotnosťou väčšou alebo rovnajúcou sa 45 kg dostanú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg sa dávka vypočíta z plochy povrchu ich tela (body surface area, BSA).

Dospelým pacientom sa má dexametazón 20 mg intravenózne podať 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

Pediatrickým pacientom sa má dexametazón 10 mg/m² (neprekračujte 20 mg) podať orálne alebo intravenózne 6 až 12 hodín pred začatím liečby BLINCYTOM (1. cyklus, 1. deň). Následne do 30 minút pred začatím liečby BLINCYTOM (1. cyklus, 1. deň) sa má podať dexametazón 5 mg/m² orálne alebo intravenózne.

Odporúčaná dávka (pre pacientov s hmotnosťou väčšou alebo rovnajúcou sa 45 kg alebo pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg) je uvedená v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka pri relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekursorovej ALL

Hmotnosť pacienta	1. cyklus			Ďalšie cykly	
	1. – 7. deň	8. – 28. deň	29. – 42. deň	1. – 28. deň	29. – 42. deň
45 kg alebo väčšia (fixná dávka)	9 µg/deň ako kontinuálna infúzia	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby	28 µg/deň ako kontinuálna infúzia	14-dňový interval bez liečby
Menšia ako 45 kg (dávka podľa BSA)	5 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 9 µg/deň)	15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 28 µg/deň)		15 µg/m ² /deň ako kontinuálna infúzia (neprekročte 28 µg/deň)	

Dávkovanie pri B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a s pozitívnym MRD (pre pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg)

Jeden cyklus indukčnej alebo konsolidačnej liečby BLINCYTOM predstavuje 28 dní (4 týždne) kontinuálnej intravenózne infúzie, po ktorom nasleduje 14-dňový (2-týždňový) interval bez liečby (spolu 42 dní). Pacienti môžu dostať 1 cyklus indukčnej liečby a po ňom až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLINCYTOM.

U väčšiny pacientov, ktorí odpovedali na blinatumomab, sa táto odpoveď dosiahla po 1 cykle (pozri časť 5.1 SPC). Preto u pacientov, ktorí po 1 liečebnom cykle nevykazujú hematologické a/ani klinické zlepšenie, musí potenciálne prínosy a riziká spojené s kontinuálnou liečbou vyhodnotiť ošetrojúci lekár.

Odporúčaná dávka (pre pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg) je uvedená v Tabuľke 2.

Prednizón 100 mg intravenózne alebo ekvivalentné liečivo (napr. dexametazón 16 mg) sa má podať 1 hodinu pred začatím každého liečebného cyklu BLINCYTOM.

Tabuľka 2. Odporúčaná dávka pri B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a s pozitívnym MRD (pre pacientov s telesnou hmotnosťou **najmenej** 45 kg):

Liečebné cykly	
1 indukčný cyklus	
1. – 28. deň	29. – 42. deň
28 µg/deň	14 dňový interval bez liečby
2 – 4 konsolidačné cykly	
1. – 28. deň	29. – 42. deň
28 µg/deň	14 dňový interval bez liečby

Spôsob podávania

Pacienti budú dostávať kontinuálnu intravenóznú infúziu BLINCYTA. O trvaní infúzie sa porozprávajte so svojimi pacientmi, pretože je možnosť zvoliť frekvenciu výmeny vaku. Cieľová podaná terapeutická dávka BLINCYTA sa však nemení.

Frekvencia plánovaných výmen vaku	Rýchlosť infúzie
Každých 24 hodín	10 ml/h
Každých 48 hodín	5 ml/h
Každých 72 hodín	3,3 ml/h
Každých 96 hodín	2,5 ml/h

Úprava dávky

V prípade toxicít možno zvážiť prerušenie alebo ukončenie infúzie BLINCYTA. Ďalšie podrobné informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

Ak prerušenie liečby po nežiaducej udalosti netrvá dlhšie ako 7 dní, obnovte liečbu BLINCYTOM a pokračujte v rovnakom cykle podávania infúzií spolu 28 dní vrátane dní pred prerušením a po prerušení v danom cykle. Ak je prerušenie v dôsledku nežiaducej udalosti dlhšie ako 7 dní, začnite nový cyklus. Ak ústup príznakov toxicity trvá dlhšie ako 14 dní, liečbu BLINCYTOM ukončite natrvalo s výnimkou prípadov uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku (Pozri Úprava dávky v časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

Riziko medikačných chýb a riziko neurologických reakcií

S cieľom predchádzať riziku medikačných chýb a riziku neurologických reakcií alebo minimalizovať ich, treba dodržať nasledujúci postup.

Medikačné chyby

Medikačné chyby sú neúmyselné chyby pri predpisovaní, vydávaní alebo podávaní lieku, kým s ním disponuje zdravotnícky pracovník alebo pacient.

V klinickej štúdii fázy III (n = 267) u dospelých pacientov s relapsujúcou/refraktérnou ALL liečených BLINCYTOM sa chyby v liečbe pozorovali u 4,5 % pacientov.

S cieľom minimalizovať možnosť vzniku medikačných chýb svojich pacientov poučte, aby:

- neodomykali pumpu
- sa nepokúšali pumpu opraviť, ak sa niekedy zdá, že pumpa správne nefunguje (napríklad spustí sa alarm), a okamžite sa skontaktovali s vami alebo so zdravotnou sestrou
- úmyselne nemenili žiadne nastavenia pumpy (s výnimkou zastavenia pumpy v naliehavom prípade)

Okrem toho môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek medikačné chyby, s ktorými ste sa vy alebo vaši pacienti stretli alebo o ktorých vy alebo vaši pacienti viete, na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Okrem toho môžete tieto informácie hlásiť aj spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o. na tel. č. + 421 2 321 114 49, prípadne e-mailom na: eu-sk-safety@amgen.com.

Neurologické reakcie

V klinickej štúdii fázy III (n = 267) a klinickej štúdii fázy II s jednou skupinou (N = 189) u dospelých pacientov s relapsujúcou/refraktérnou B-prekurzorovou ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia liečených BLINCYTOM sa neurologické reakcie vyskytli približne u 66 % účastníkov. Najčastejšie hlásenými neurologickými nežiaducimi reakciami ($\geq 10\%$ pacientov) boli bolesti hlavy a tremor. Medzi niektoré ďalšie časté neurologické nežiaduce reakcie ($\geq 1\%$ do $< 10\%$) patrili závraty, somnolencia, hypestézia, encefalopatia, afázia, parestézia, záchvaty, kognitívne poruchy, ataxia a poruchy pamäti. Závažné neurologické reakcie a neurologické reakcie stupňa ≥ 3 sa pozorovali približne u 11,6 % a 12,1% pacientov, v danom poradí, pričom najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli encefalopatia, tremor, afázia a stav zmätenosti. Väčšina neurologických reakcií (80,5%) bola klinicky reverzibilná a odznela po prerušení liečby BLINCYTOM. Medián času do prvej reakcie bol v priebehu prvých dvoch týždňov liečby. Jeden prípad fatálnej encefalopatie bol hlásený v skoršej klinickej štúdii fázy II s jednou skupinou. Neurologické reakcie boli hlásené u 62,2 % dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL s pozitívnym chromozómom Philadelphia (N = 45). Závažné neurologické reakcie a neurologické reakcie stupňa ≥ 3 boli hlásené u 13,3 % v prípade dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL s pozitívnym chromozómom Philadelphia.

Neurologické reakcie boli nahlásené u 71,5% dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD (N = 137), u 22,6% pacientov sa prejavili závažné reakcie. Reakcie stupňa ≥ 3 a stupňa ≥ 4 , v tomto poradí, boli nahlásené u 16,1% a 2,2% dospelých pacientov s B-prekurzorovou ALL s pozitívnym MRD. Pre klinický manažment neurologických reakcií, prosím, pozrite SPC časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

Starší pacienti môžu byť väčšmi náchylní na závažné neurologické reakcie, ako sú kognitívne poruchy, encefalopatia a zmätenosť. U pacientov s anamnézou neurologických prejavov a príznakov môže pri užívaní BLINCYTA vzniknúť vyšší počet neurologických reakcií (ako sú tremor, závraty, stavy zmätenosti, encefalopatia a ataxia). Medián času do výskytu prvej neurologickej reakcie bol u týchto pacientov v priebehu prvého cyklu liečby.

S použitím BLINCYTA u pacientov s preukázanou aktívnou ALL v CNS alebo cerebrospinálnej tekutine (CSF) sú obmedzené skúsenosti. O liečení týchto pacientov uvažujte po odstránení blastov v CSF terapiou orientovanou na CNS (ako je intratekálna chemoterapia).

Obmedzené skúsenosti sú aj u pacientov s klinicky relevantnou patológiou CNS alebo u tých, ktorí majú túto patológiu v anamnéze. Postupovať so zvýšenou opatrnosťou treba obzvlášť pri nich, pretože môžu byť vo väčšej miere ohrození neurologickými reakciami (ako sú tremor, závraty, stavy zmätenosti, encefalopatia a ataxia). Pred liečebným cyklom a počas neho vyšetríte pacientov na prejavy a príznaky neurologických reakcií (napr. zmätenosť, dezorientácia, závraty, tremor, záchvat (krče)). Zvážte pravidelné používanie testu písania, ktorý pomôže pri sledovaní neurologických reakcií počas liečby BLINCYTOM.

V prípade záchvatu (krčov) zvážte použitie vhodného antikonvulzíva.

V prípade neurologickej toxicity 3. alebo 4. stupňa uvažujte o dočasnom prerušení, prípadne trvalom ukončení liečby BLINCYTOM. Pozri tabuľku nižšie.

Neurologická toxicita	Postup pre pacientov s hmotnosťou väčšou ako alebo rovnajúcou sa 45 kg	Postup pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg
Krče	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, ak sa krče vyskytnú viac ako jedenkrát.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo, ak sa krče vyskytnú viac ako jedenkrát.
3. stupeň	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna) a najmenej na 3 dni; potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 28 $\mu\text{g}/\text{deň}$. Pri obnovení liečby premedikujte 24 mg dávkou dexametazónu. Potom dexametazón počas 4 dní postupne znižujte. Ak sa toxicita vyskytla pri dávke 9 $\mu\text{g}/\text{deň}$ alebo ak úprava toxicity trvá dlhšie ako 7 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Prerušte liečbu BLINCYTOM do dosiahnutia najviac 1. stupňa (mierna) a najmenej na 3 dni; potom znovu začnite podávať BLINCYTO v dávke 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$. Ak sa toxicita znovu nevyskytne, po 7 dňoch zvýšte dávku na 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$. Ak sa toxicita vyskytla pri dávke 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{deň}$ alebo ak úprava toxicity trvá dlhšie ako 7 dní, liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.
4. stupeň	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.	Liečbu BLINCYTOM ukončíte natrvalo.

Vzhľadom na možné neurologické reakcie je nevyhnutné pacientov poučiť:

- aby počas liečby BLINCYTOM neviedli vozidlo, neobsluhovali ťažké stroje ani nevykonávali nebezpečné činnosti
- aby sa na vás obrátili, ak sa u nich vyskytnú neurologické príznaky

V klinických štúdiách s dospelými pacientmi s ALL liečených BLINCYTOM malo menej ako 3% pacientov pozitívny test na protilátky proti blinatumomabu. Šesť z týchto pacientov malo protilátky proti blinatumomabu s neutralizačnou aktivitou in vitro. V klinických štúdiách pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL liečených blinatumomabom sa nezistili žiadne protilátky proti blinatumomabu.

Ak je podozrenie na tvorbu protilátok proti blinatumomabu s klinicky významným účinkom, obráťte sa na držiteľa rozhodnutia o registrácii ohľadne vyšetrenia protilátok. Kontaktné údaje sú uvedené v časti 6 Písomnej informácie pre používateľa.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>. Okrem toho môžete tieto informácie hlásiť aj spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o. na tel. č. + 421 2 321 114 49, prípadne e-mailom na: eu-sk-safety@amgen.com.