

Důležité informace o minimalizaci rizik pro lékaře

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Tato vzdělávací brožura obsahuje důležité informace o léčbě přípravkem BLINCYTO, zejména o rizicích neurologických nežádoucích účinků a možných chyb a problémů při jeho podávání.

Tento vzdělávací materiál je nezbytný pro bezpečné a efektivní používání přípravku a správné zvládnutí vybraných významných rizik, a proto doporučujeme, abyste si jej před předepsáním a podáváním léčivého přípravku pozorně přečetli.

Máte-li další dotazy ohledně podávání a nežádoucích účinků přípravku BLINCYTO, odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku (SmPC), který je dostupný na webu Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, [email: farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Protože se jedná o biologické léčivo, v hlášení je třeba uvést přesný obchodní název a číslo šarže.

Tato informace může být také hlášena společnosti Amgen na e-mailové adrese: eu-cz-safety@amgen.com nebo telefonicky na +420 221 773 500.

Co je BLINCYTO®?

BLINCYTO je bispecifický konstrukt T-buněčného protilátkového fragmentu, který se specificky váže na CD19 exprimovaný na povrchu buněk B-linie a CD3 exprimovaný na povrchu T-buněk. BLINCYTO je indikován jako:

- monoterapie k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou akutní lymfoblastickou leukémií (ALL).
- monoterapie k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-prekurzorovou ALL v první nebo druhé kompletní remisi s minimálním reziduálním onemocněním (MRD) vyšším nebo rovným 0,1 %.
- monoterapie k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku nebo starších s Philadelphia chromozom negativní CD19 pozitivní B-prekurzorovou ALL, která je refrakterní nebo relabovaná po podání nejméně dvou předchozích terapií nebo relabovaná po předchozí alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Přehled léčby přípravkem BLINCYTO

Pacienti dostanou BLINCYTO ve formě kontinuální intravenózní infuze.

- Při léčbě Philadelphia chromozom negativní relabované nebo refrakterní B-prekurzorové ALL se doporučuje hospitalizace při zahájení léčby a minimálně po dobu
 - prvních 9 dní prvního cyklu
 - prvních 2 dní druhého cyklu
- Při léčbě Philadelphia chromozom negativní MRD pozitivní B-prekurzorové ALL se doporučuje hospitalizace minimálně
 - v prvních 3 dnech prvního cyklu
 - v prvních 2 dnech následujících cyklů
- Zahájení všech dalších cyklů a opakované zahájení (např. jestliže je léčba přerušena na 4 a více hodin) se doporučuje provádět pod dohledem zdravotnického pracovníka nebo během hospitalizace
- U pacientů s klinicky relevantní patologií centrálního nervového systému (CNS) v současné době nebo v anamnéze (viz bod 4.4 SmPC) je doporučena hospitalizace minimálně prvních 14 dnů prvního cyklu. Ve druhém cyklu je doporučena hospitalizace minimálně 2 dny a klinické rozhodnutí musí být založeno na snášenlivosti blinatumomabu v prvním cyklu. Je třeba dbát opatrnosti, jelikož byly pozorovány případy pozdního výskytu prvních neurologických příhod v druhém cyklu.

Dávkování u Philadelphia chromozom negativní relabované nebo refrakterní B-prekurzorové ALL

Jeden cyklus léčby představuje 28 dní (4 týdny) kontinuální infuze přípravku BLINCYTO. Cykly jsou odděleny 14denním (dvoutýdenním) intervalem bez léčby. Pacienti mohou dostat 2 cykly léčby. Pacienti, kteří dosáhli úplné remise (CR/CRh) po dvou léčebných cyklech, mohou dostat až 3 další cykly konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO, a to na základě individuálního vyhodnocení poměru přínosů a rizik.

Doporučená denní dávka závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Pacienti s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší dostávají fixní dávku a u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg se dávka vypočítává podle plochy povrchu těla (BSA). U dospělých pacientů se má podat 20 mg dexamethasonu intravenózně 1 hodinu před zahájením každého cyklu léčby přípravkem BLINCYTO.

U pediatrických pacientů se má podat dexamethason 10 mg/m² (maximálně 20 mg) perorálně nebo intravenózně 6 až 12 hodin před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO (1. cyklus, 1. den). Během 30 minut od zahájení léčby přípravkem BLINCYTO (1. cyklus, 1. den) má následovat podání dexamethasonu 5 mg/m² perorálně nebo intravenózně.

Doporučuje se použít antipyretikum (např. paracetamol) ke snížení pyrexie v prvních 48 hodinách každého léčebného cyklu.

Doporučená dávka (pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší či rovnou 45 kg nebo nižší než 45 kg) je uvedena níže v tabulce 1.

Tab. 1 Doporučená dávka pro Philadelphia chromozom negativní relabovanou nebo refrakterní B-prekurzorovou ALL

Tělesná hmotnost pacienta	1. cyklus			Následné cykly	
	1.-7 den	8.-28. den	29.-42. den	1.-28. den	29.-42. den
45 kg nebo vyšší (fixní dávka)	9 µg/den kontinuální infuzí	28 µg/den kontinuální infuzí	14denní interval bez léčby	28 µg/den kontinuální infuzí	14denní interval bez léčby
Nižší než 45 kg (dávka podle BSA)	5 µg/m ² /den kontinuální infuzí (maximálně 9 µg/den)	15 µg/m ² /den kontinuální infuzí (maximálně 28 µg/den)		15 µg/m ² /den kontinuální infuzí (maximálně 28 µg/den)	

Dávkování u MRD pozitivní B-prekurzorové ALL (pro pacienty s tělesnou hmotností nejméně 45 kg)

Jeden cyklus indukční nebo konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO je 28 dní (4 týdny) kontinuální intravenózní infuze s následným 14denním (2týdenním) intervalem bez léčby (celkem 42 dní). Pacienti mohou dostat 1 cyklus indukční léčby a následně až 3 další cykly konsolidační léčby přípravkem BLINCYTO. Většina pacientů, kteří reagují na blinatumomab, dosáhla odpovědi po 1 cyklu (viz bod 5.1 SmPC). Proto má ošetřující lékař posoudit potenciální přínos a rizika spojená s pokračující léčbou u pacientů, u nichž nedošlo k hematologickému a/nebo klinickému zlepšení po 1 léčebném cyklu.

Doporučená dávka (pro pacienty s tělesnou hmotností nejméně 45 kg) je uvedena níže v tabulce 2. Prednison 100 mg intravenózně nebo ekvivalent (např. dexamethason 16 mg) se má podat 1 hodinu před zahájením každého cyklu léčby přípravkem BLINCYTO.

Doporučuje se použít antipyretikum (např. paracetamol) ke snížení pyrexie v prvních 48 hodinách každého léčebného cyklu.

Tab. 2 Doporučená dávka pro MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL (pro pacienty s tělesnou hmotností nejméně 45 kg)

Léčebný cyklus / léčebné cykly	
Indukční cyklus 1	
1.–28. den	29.–42. den
28 µg/den	14denní interval bez léčby
Konsolidační cykly 2–4	
1.–28. den	29.–42. den
28 µg/den	14denní interval bez léčby

Způsoby podávání

Pacienti dostanou kontinuální intravenózní infuzi přípravku BLINCYTO. Proberte s Vašimi pacienty dobu trvání infuze, protože frekvenci výměny vaku je možné si zvolit. Cílová terapeutická dávka přípravku BLINCYTO se však nezmění.

Plánovaná frekvence výměny vaku	Rychlost infuze
Každých 24 hodin	10 ml/hod.
Každých 48 hodin	5 ml/ hod.
Každých 72 hodin	3,3 ml/ hod.
Každých 96 hodin	2,5 ml/ hod.

Úprava dávky

V případě projevů toxicity je třeba zvážit přerušení nebo vysazení infuze přípravku BLINCYTO. Pro podrobné pokyny odkazujeme na bod 4.2 SmPC Dávkování a způsob podání.

Jestliže přerušení léčby po nežádoucím účinku netrvá déle než 7 dní, pokračujte stejným cyklem do celkové délky infuze 28 dní včetně dní před a po přerušení v daném cyklu. Jestliže přerušení léčby po nežádoucím účinku léčiva trvá déle než 7 dní, zahajte nový cyklus. Jestliže úprava projevů toxicity trvá déle než 14 dní, vysadte BLINCYTO trvale, s výjimkou situací uvedených v SmPC (odkazujeme na část Úpravy dávky v bodě 4.2 Dávkování a způsob podání).

Riziko chyb při medikaci a neurologických příhod

K zabránění nebo minimalizaci rizika vzniku chyb a omylů při podávání léčiva a pro minimalizaci rizika vyplývajících z možných neurologických nežádoucích účinků se mají učinit níže uvedená opatření.

Chyby při medikaci

Chyby při medikaci jsou neúmyslné chyby při předepisování, vydávání nebo podávání léčivého přípravku.

V klinické studii fáze III u dospělých pacientů s relabovanou/refrakterní ALL léčených přípravkem BLINCYTO (n=267) byly chyby při medikaci pozorovány u 4,5 % subjektů.

Aby se minimalizovaly možnosti chyb při medikaci, poučte své pacienty, aby:

- neodemykali pumpu
- nepokoušeli se nikdy opravovat pumpu, pokud se jim zdá, že pumpa nefunguje správně (např. spustí se alarm) a neprodleně kontaktovali Vás nebo zdravotní sestru
- neměnili záměrně nastavení pumpy (kromě zastavení pumpy v případě mimořádné situace)

Kromě toho můžete napomoci hlášením jakýchkoli chyb při medikaci, se kterými jste se setkal(a) v průběhu přípravy a podávání přípravku Blincyto na Vašem pracovišti, nebo Vám byly hlášeny pacienty či jejich opatrovníky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz. Protože se jedná o biologické léčivo, v hlášení je třeba uvádět přesný obchodní název a číslo šarže. Tato informace může být také hlášena společnosti Amgen na e-mailové adrese: eu-cz-safety@amgen.com nebo telefonicky na +420 221 773 500.

Neurologické nežádoucí účinky

Byly pozorovány neurologické příhody včetně příhod s fatálním zakončením. Neurologické příhody 3. stupně (CTCAE verze 4.0) nebo vyššího stupně (těžké nebo život ohrožující) po zahájení léčby blinatumomabem zahrnovaly encefalopatii, epileptické záchvaty, poruchy řeči, poruchy vědomí, zmatenost a dezorientaci a poruchy koordinace a rovnováhy.

V klinické studii fáze III (n=267) a v jednoramenné studii fáze II (N = 189) u dospělých pacientů s relabovanou/refrakterní ALL léčených přípravkem BLINCYTO se neurologické příhody vyskytly přibližně u 66 % subjektů. Nejčastěji hlášené neurologické nežádoucí účinky (≥ 10 % pacientů) byly bolesti hlavy a třes. K některým dalším častým nežádoucími neurologickým účinkům (≥ 1 % a < 10 %) patřily závratě, ospalost, snížené čítí, encefalopatie, afázie, parestezie, křeče, kognitivní poruchy, , ataxie a zhoršení paměti. Závažné neurologické nežádoucí účinky byly pozorovány u 11,6 % a nežádoucí neurologické účinky stupně ≥ 3 byly pozorovány u 12,1 % pacientů, z nichž nejčastější závažné nežádoucí účinky byly encefalopatie, třes, afázie a stav zmatenosti. Většina neurologických příhod (80,5 %) byla klinicky reverzibilní a odezněla po přerušení léčby přípravkem BLINCYTO. Medián doby do první příhody byl během prvních dvou týdnů léčby. Jeden případ fatální encefalopatie byl hlášen v dřívější jednoramenné klinické studii fáze II. Neurologické příhody byly hlášeny u 71,5 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL léčených přípravkem Blincyto (N = 137), z nichž 22,6 % bylo považováno za závažné. Příhody stupně ≥ 3 a stupně ≥ 4 byly hlášeny u 16,1 % a 2,2 % dospělých pacientů s MRD pozitivní B-prekurzorovou ALL. Pro klinický postup u neurologických příhod, viz Neurologické příhody bodu 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití SmPC.

Starší pacienti mohou být náchylnější k závažným neurologickým příhodám, jako je kognitivní porucha, encefalopatie a zmatenost. U pacientů s anamnézou neurologických známek a příznaků byl během podávání přípravku BLINCYTO pozorován vyšší výskyt neurologických příhod (jako jsou třes, závratě, stavy zmatenosti, encefalopatie a ataxie). Medián doby do výskytu první neurologické příhody u těchto pacientů byl během prvního cyklu léčby.

Zkušenosti s přípravkem BLINCYTO u pacientů s dokumentovanou aktivní ALL v CNS nebo mozkomíšním moku (CSF) jsou omezené. Zvažte léčbu těchto pacientů po odstranění blastů v CSF terapií cílenou na CNS (např. intratekální chemoterapie).

Zkušenosti u pacientů s klinicky relevantní patologií CNS v současné době nebo v anamnéze jsou rovněž omezené. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnost, protože mohou mít vyšší riziko neurologických příhod (např. třes, závratě, stav zmatenosti, encefalopatie a ataxie).

Před léčebným cyklem a v jeho průběhu vyšetřete pacienty na přítomnost známek a příznaků neurologických poruch (např. zmatenost, dezorientace, závratě, třes, epileptické záchvaty). Zvažte pravidelné provádění testu písma, který Vám pomůže při sledování neurologických příhod během léčby přípravkem BLINCYTO.

V případě záchvatu zvažte použití vhodného antikonvulziva.

Zvažte přerušení nebo dočasné vysazení infuze přípravku v případě neurologické toxicity stupně 3 nebo 4. Viz tabulka níže.

Neurologická toxicita		Postup u pacientů s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší	Postup u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg
Záchvat		V případě, že se objeví více než 1 epileptický záchvat, vysadte BLINCYTO trvale.	V případě, že se objeví více než 1 epileptický záchvat, vysadte BLINCYTO trvale.
Stupeň 3		Přerušete podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a nejméně po dobu 3 dnů, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 µg/den. Před opětovným podáním přípravku premedikujte dexamethasonem v dávce 24 mg. Potom dávku dexamethasonu během 4 dnů postupně snižujte. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 9 µg/den nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, vysadte BLINCYTO trvale.	Přerušete podávání přípravku BLINCYTO, dokud toxicita nedosáhne stupně 1 (mírná) a nejméně po dobu 3 dnů a potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m ² /den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 µg/m ² /den. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 5 µg/m ² /den, nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, vysadte BLINCYTO trvale.
Stupeň 4		Vysadte BLINCYTO trvale.	Vysadte BLINCYTO trvale.

Je nezbytné poučit pacienty o možných neurologických účincích:

- Neřídit, nepracovat s těžkými stroji ani neprovádět rizikové činnosti během léčby přípravkem BLINCYTO
- Aby Vás kontaktovali v případě, že se u nich vyskytnou neurologické symptomy

K získání dat o používání přípravku BLINCYTO v běžné praxi probíhá ve vybraných evropských zemích včetně České republiky observační studie. Primárním cílem této studie je poznat bezpečnostní profil přípravku BLINCYTO v běžné klinické praxi, včetně chyb při medikaci. Více informací o tom, zda observační studie bude probíhat v České republice, můžete získat u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci Amgen s.r.o., tel: +420 221 773 500.

Informujte prosím Vaše pacienty o této studii a podpořte jejich účast.

Neutralizační protilátky

V klinických studiích s dospělými pacienty s ALL léčenými přípravkem BLINCYTO bylo méně než 3 % pozitivně testováno na protilátky proti blinatumomabu. Šest z těchto pacientů mělo protilátky proti blinatumomabu s in vitro neutralizační aktivitou. V klinických studiích u pediatrických pacientů s relabovanou nebo refrakterní ALL léčených blinatumomabem nebyly zjištěny žádné protilátky proti blinatumomabu.

Máte-li podezření na tvorbu protilátek proti blinatumomabu s dopadem na léčbu, obraťte se na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci Amgen s.r.o, tel: +420 221 773 500 a proberte s ním vyšetření protilátek.