

Lääkärin opas – tärkeää tietoa riskien minimoinnista

Tämä opas sisältää tärkeää tietoa Blincyton antamisesta sekä lääkitysvirheiden ja neurologisten tapahtumien riskeistä. Tämän koulutusmateriaalin tarkoituksena on varmistaa lääkevalmisteen turvallinen ja tehokas käyttö ja tiettyjen merkittävien riskien hyvä hallinta. Siksi se on luettava huolellisesti ennen kuin lääkevalmistetta määrätään ja annetaan potilaalle. Blincyton valmisteyhteenveto, jossa on lisää tietoa Blincyton antamisesta ja haittavaikutuksista, on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivulla www.ema.europa.eu tai www.pharmacafennica.fi.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista

joko Fimealle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

tai Amgenille:

Amgen AB, sivuliike Suomessa

PL 86

02101 ESPOO

e-mail: nordic.baltic.drugsafety@amgen.com

puh.: (09) 54 900 500

Tämä opas on kehitetty riskinhallintasuunnitelman (RMP) osana lääkäreille, jotka osallistuvat Blincyto-valmistetta saavien potilaiden hoitoon. Oppaan tarkoituksena on antaa lisätietoja tietyistä Blincyton käyttöön liittyvistä riskeistä (neurologisista tapahtumista ja lääkitysvirheistä).

Mitä Blincyto on?

Blincyto on kaksoisspesifinen T-solun kytkevä vasta-ainerakenne, joka sitoutuu spesifisesti B-solulinjan solujen pinnalla ilmentyvään CD19-antigeeniin ja T-solujen pinnalla ilmentyvään CD3-antigeeniin. Blincyto on tarkoitettu:

- monoterapiaksi aikuisille Philadelphia-kromosominegatiivisen, CD19-positiivisen, uusiutuneen tai refraktaarisen B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) hoitoon
- monoterapiaksi aikuisille Philadelphia-kromosominegatiivisen, CD19-positiivisen, ensimmäisessä tai toisessa täydellisessä remissiassa olevan B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) jäännöstaudin (MRD) hoitoon, kun sen määrä on suurempi tai yhtä suuri kuin 0,1 %
- monoterapiaksi vähintään yhden vuoden ikäisille lapsille Philadelphia-kromosominegatiivisen, CD19-positiivisen, B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (pre-B-ALL) hoitoon, kun tauti on refraktaarinen tai uusiutunut vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen tai uusiutunut aiemman allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.

Yleistä Blincyto-hoidosta

Blincyto annetaan jatkuvana infuusiona laskimoon.

- Philadelphia-kromosominegatiivisen, uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoitoa aloitettaessa suositellaan sairaalahoitoa vähintään
 - o ensimmäisen hoitajakson 9 ensimmäisen päivän ajan
 - o toisen hoitajakson 2 ensimmäisen päivän ajan.
- Philadelphia-kromosominegatiivisen, MRD-positiivisen pre-B-ALL:n hoidossa suositellaan sairaalahoitoa vähintään
 - o ensimmäisen hoitajakson 3 ensimmäisen päivän ajan
 - o seuraavien hoitajaksojen 2 ensimmäisen päivän ajan.
- Kaikkien myöhempien hoitajaksojen aloituksen ja hoidon uudelleenaloittamisen (esim. jos hoito on keskeytetty vähintään 4 tunnin ajaksi) tulisi tapahtua terveydenhoitohenkilökunnan valvonnassa tai sairaalassa.
- Jos potilaalla on tai on aikaisemmin ollut kliinisesti merkittäviä keskushermoston sairauksia (katso valmisteyhteenvetöön kohta 4.4), sairaalahoitoa suositellaan ensimmäisen hoitajakson yhteydessä vähintään 14 ensimmäisen päivän ajan. Toisen hoitajakson yhteydessä sairaalahoitoa suositellaan vähintään 2 päivän ajan, ja kliiniset päätökset tehdään sen perusteella, kuinka hyvin potilas sietää ensimmäisen blinatumomabi-hoitajakson. Varovaisuutta on noudatettava, sillä joissakin tapauksissa ensimmäiset neurologiset tapahtumat ovat ilmaantuneet viivästyneesti.

Annostus Philadelphia-kromosominegatiivisen, uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoidossa

Yksi hoitajakso on 28 vuorokauden (4 viikon) jatkuva Blincyto-infuusio. Hoitajaksojen välissä on 14 vuorokauden (2 viikon) hoitotauko. Potilaat voivat saada 2 hoitajaksoa. Potilaat, jotka saavuttavat täydellisen remission (CR/CRh*) 2 hoitajakson jälkeen, voivat saada vielä jopa 3 Blincyto-hoitajaksoa konsolidaatiohoitona yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.

Suosittelut vuorokausiannos määritetään potilaan painon perusteella. Jos potilas painaa vähintään 45 kg, hänelle annetaan kiinteä vuorokausiannos. Alle 45 kg painaville potilaille annos lasketaan kehon pinta-ala (BSA) perusteella. Aikuispotilaille annetaan deksametasonia 20 mg laskimoon tuntia ennen jokaisen Blincyto-hoitajakson aloittamista.

Lapsipotilaille annetaan deksametasonia 10 mg/m² (enintään 20 mg) suun kautta tai laskimoon 6–12 tuntia ennen Blincyto-hoidon aloittamista (1. hoitajakso, päivä 1). Tämän jälkeen annetaan deksametasonia 5 mg/m² suun kautta tai laskimoon 30 minuutin kuluessa ennen Blincyto-hoidon aloittamista (1. hoitajakso, päivä 1).

Suosittelun annos (vähintään 45 kg painaville tai alle 45 kg painaville potilaille) on alla taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu annos Philadelphia-kromosomeinegatiivisen, uusiutuneen tai refraktaarisen pre-B-ALL:n hoidossa

Potilaan paino	1. hoitajakso		Myöhemmät hoitajaksot		
	Päivät 1–7	Päivät 8–28	Päivät 29–42	Päivät 1–28	Päivät 29–42
Vähintään 45 kg (kiinteä annos)	9 mikrog/vrk jatkuvana infusiona	28 mikrog/vrk jatkuvana infusiona	14 vrk:n hoitotauko	28 mikrog/vrk jatkuvana infusiona	14 vrk:n hoitotauko
Alle 45 kg (annos lasketaan kehon pinta-alan mukaan)	5 mikrog/m ² / vrk jatkuvana infusiona (enintään 9 mikrog/vrk)	15 mikrog/m ² / vrk jatkuvana infusiona (enintään 28 mikrog/vrk)		15 mikrog/m ² / vrk jatkuvana infusiona (enintään 28 mikrog/vrk)	

Annostus MRD-positiivisen pre-B-ALL:n hoidossa (vähintään 45 kg painaville potilaille)

Yksi hoitajakso Blincytoa induktio- tai vakautushoitona on 28 vuorokauden (4 viikon) jatkuva infusio laskimoon, jonka jälkeen on 14 vuorokauden (2 viikon) hoitotauko (yhteensä 42 vuorokautta). Potilaat voivat saada 1 hoitajakson mittaisen induktiohoidon ja sen jälkeen vielä vakautushoitona enintään 3 hoitajaksoa Blincytoa. Valtaosa potilaista, joilla blinatumomabi tehoaa, saavuttaa hoitovasteen 1 hoitajakson jälkeen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1). Tämän vuoksi hoitavan lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisesta mahdollisesti saatavaa hyötyä ja hoidon riskejä potilailla, joiden hematologinen ja/tai kliininen tila ei kohennu 1 hoitajakson jälkeen.

Suosittelun annos (vähintään 45 kg painaville potilaille) on alla taulukossa 2. Tuntia ennen jokaisen Blincyto-hoitajakson aloittamista annetaan laskimoon 100 mg prednisonia tai vastaavaa (esim. 16 mg deksametasonia).

Taulukko 2. Suositeltu annos MRD-positiivisen pre-B-ALL:n hoidossa (vähintään 45 kg painaville potilaille)

Hoitajakso(t)	
1. hoitajakso (induktio)	
Päivät 1–28	Päivät 29–42
28 mikrog/vrk	14 vrk:n hoitotauko
2.–4. hoitajakso (vakautushoito)	
Päivät 1–28	Päivät 29–42
28 mikrog/vrk	14 vrk:n hoitotauko

Antotapa

Blincyto annetaan jatkuvana infusiona laskimoon. Potilaan kanssa voidaan keskustella infuusion kestosta, sillä infuusiopussien vaihtotiheyden voidaan valita. Aiottu potilaalle annettava Blincyto-hoitoannos ei kuitenkaan muutu.

Suunniteltu infuusiopussin vaihtotiheys	Infuusionopeus
24 tunnin välein	10 ml/h
48 tunnin välein	5 ml/h
72 tunnin välein	3,3 ml/h
96 tunnin välein	2,5 ml/h

Annoksen säätäminen

Blincyto-infuusion keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos haittavaikutuksia ilmaantuu. Yksityiskohtaisemmat ohjeet ovat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa, Annoksen säätäminen.

Jos Blincyto on keskeytetty haittatapahtuman jälkeen enintään 7 vuorokautta, hoitoa uudelleen aloitettaessa jatketaan samaa hoitajaksoa, kunnes infuusion kesto on yhteensä 28 vuorokautta. Tähän sisältyvät sekä keskeytystä edeltäneet että sitä seuraavat päivät saman hoitajakson aikana. Jos haittatapahtumasta johtuva keskeytys kestää yli 7 vuorokautta, aloitetaan uusi hoitajakso. Ellei haittatapahtuma korjautu 14 vuorokauden kuluessa, Blincyto lopetetaan pysyvästi, lukuun ottamatta valmisteyhteenvedossa kuvattuja tilanteita (katso kohta 4.2 Annostus ja antotapa, Annoksen säätäminen).

Lääkitysvirheiden ja neurologisten tapahtumien riski

Seuraavat toimenpiteet ovat välttämättömiä, jotta lääkitysvirheet ja neurologiset tapahtumat voidaan välttää tai pienentää niiden riskiä.

Lääkitysvirheet

Lääkitysvirheet ovat terveydenhoitohenkilökunnan tai potilaan tahattomia virheitä lääkevalmisteen määräämisessä, toimittamisessa tai antamisessa.

Kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa lääkitysvirheitä havaittiin 4,5 %:lla Blincyto-hoitoa saaneista aikuisista potilaista, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen ALL (N = 267).

Lääkitysvirheiden välttämiseksi potilaille on annettava seuraavat ohjeet:

- o Pumpun lukitusta ei saa avata
- o Pumpua ei saa koskaan yrittää korjata itse, jos siihen tulee jokin toimintahäiriö (esimerkiksi hälytys menee päälle), vaan on otettava heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja pyydettyä apua
- o Mitään pumpun asetuksia ei saa muuttaa (lukuun ottamatta pumpun pysäyttämistä hätätilanteessa).

Voitte auttaa myös ilmoittamalla kaikista havaitsemistanne tai potilaidenne havaitsemista tai kokemista lääkitysvirheistä (ks. yhteystiedot etusivulta).

Neurologiset tapahtumat

Kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa (N = 267) ja toisen vaiheen yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa (N = 189) neurologisia tapahtumia esiintyi noin 66 %:lla Blincyto-hoitoa saaneista aikuispotilaista, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen ALL. Yleisimpiä raportoituja neurologisia haittavaikutuksia (≥ 10 %:lla potilaista) olivat päänsärky ja vapina. Muita yleisiä neurologisia haittavaikutuksia (≥ 1 % - < 10 %) olivat huimaus, uneliaisuus, heikentynyt tuntoaisti, enkefalopatia, afasia, parestesiat, kouristuskohtaus, kognitiivinen häiriö, ataksia ja muistin heikkeneminen. Vakavia neurologisia tapahtumia esiintyi noin 11,6 %:lla ja ≥ 3 . asteen neurologisia tapahtumia 12,1 %:lla potilaista, ja näistä yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia, vapina, afasia ja sekavuustila. Suurin osa (80,5 %) neurologisista tapahtumista oli kliinisesti korjautuvia, ja ne hävisivät, kun Blincyto-hoito keskeytettiin. Ensimmäinen tapahtuma ilmentyi keskimäärin kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana (mediaaniaika). Aikaisemmassa toisen vaiheen yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa on raportoitu yksi kuolemaan johtanut enkefalopatiatapaus. Neurologisia tapahtumia raportoitiin 71,5 prosentilla Blincyto-hoitoa saaneista aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL (N = 137), ja näistä 22,6 % katsottiin vakaviksi. ≥ 3 . asteen tapahtumia raportoitiin 16,1 prosentilla ja ≥ 4 . asteen tapahtumia 2,2 prosentilla aikuispotilaista, joilla oli MRD-positiivinen pre-B-ALL.

Lisätietoja neurologisten tapahtumien kliinisestä hoidosta on valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Neurologiset tapahtumat.

lääkkäät potilaat saattavat olla alttiimpia vakaville neurologisille tapahtumille, kuten kognitiivisille häiriöille, enkefalopatiale ja sekavuudelle. Potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt neurologisia löydöksiä tai oireita, saattaa esiintyä useammin neurologisia tapahtumia (kuten vapinaa, huimausta, sekavuustiloja, enkefalopatiaa ja ataksiaa) Blincyto-hoidon aikana. Näillä potilailla ensimmäinen neurologinen tapahtuma ilmentyi keskimäärin ensimmäisen hoitajakson aikana (mediaaniaika).

Blincytosta on hyvin vähän kokemuksia sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on dokumentoitu aktiivinen ALL keskushermostossa tai aivo-selkäydinnesteessä. Hoitoa voidaan kuitenkin harkita sen jälkeen, kun blastisolut on hävitetty aivo-selkäydinnesteestä keskushermostoon kohdennetulla hoidolla (kuten intratekaalisella solunsalpaajahoidolla).

Kokemukset ovat vähäisiä myös niiden potilaiden hoidosta, joilla on tai on ollut kliinisesti merkittävä keskushermoston sairaus. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti siksi, että neurologisten tapahtumien (vapinan, huimauksen, sekavuustilan, enkefalopatian ja ataksian) riski saattaa olla näillä potilailla tavanomaista suurempi.

Neurologisiin tapahtumiin viittaavia muutoksia tai oireita (esim. sekavuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, huimaus, vapina, kouristuskohtaus) on tarkkailtava ennen hoitajakson aloittamista ja hoitajakson aikana. Harkitkaa määräajoin tehtävän kirjoitustestin käyttöä apuvälineenä neurologisten tapahtumien tarkkailussa Blincyto-hoidon aikana.

Kouristuskohtauksissa on harkittava sopivan epilepsialäkkeen käyttöä.

Blincyto-infuusion keskeyttämistä tai lopettamista pysyvästi on harkittava tarpeen mukaan, jos havaitaan 3. tai 4. asteen neurologinen haittavaikutus. Lisätietoja on seuraavassa taulukossa.

Neurologinen haittavaikutus	Toimenpide, kun potilas painaa vähintään 45 kg	Toimenpide, kun potilas painaa alle 45 kg
Kouristukset	Blincyto lopetetaan pysyvästi, jos kouristuskohtauksia on enemmän kuin yksi.	Blincyto lopetetaan pysyvästi, jos kouristuskohtauksia on enemmän kuin yksi.
3. aste	Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), ja vähintään 3 vuorokauden ajaksi, sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 9 mikrog/vrk. Annos nostetaan tasolle 28 mikrog/vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu. Ennen uudelleenaloitusta annetaan esilääkityksenä 24 mg:n annos deksametasonia. Sitten deksametasoniannosta pienennetään asteittain 4 vuorokauden aikana. Jos haittavaikutus ilmaantui annoksen ollessa 9 mikrog/vrk tai jos sen korjautuminen kestää yli 7 vuorokautta, Blincyto lopetetaan pysyvästi.	Blincyto keskeytetään, kunnes vaikeusaste on enintään 1 (lievä), ja vähintään 3 vuorokauden ajaksi, sen jälkeen Blincyto aloitetaan uudelleen annoksella 5 mikrog/m ² /vrk. Annos nostetaan tasolle 15 mikrog/m ² /vrk 7 vuorokauden kuluttua, ellei haittavaikutus uusiudu. Jos haittavaikutus ilmaantui annoksen ollessa 5 mikrog/m ² /vrk tai jos sen korjautuminen kestää yli 7 vuorokautta, Blincyto lopetetaan pysyvästi.
4. aste	Blincyto lopetetaan pysyvästi.	Blincyto lopetetaan pysyvästi.

On ehdottoman tärkeää, että potilaalle annetaan seuraavat ohjeet mahdollisten neurologisten vaikutusten varalta:

- Sinä aikana, kun Blincytoa annetaan, ei pidä ajaa eikä käyttää raskaita koneita ja on pidättäydyttävä vaarallisista toiminnoista.
- Jos neurologisia oireita ilmaantuu, on otettava yhteyttä lääkäriin.

Tietyissä Euroopan alueen maissa tehdään parhaillaan havainnointitutkimusta, jossa kerätään tietoa Blincyton kliinisestä käytöstä. Tutkimuksen ensisijainen tavoite on tarkastella Blincyton turvallisuusprofiilia rutiinomaisen kliinisen käytön aikana ja myös lääkitysvirheiden esiintymistä. Lisäksi potilaille tai heitä hoitaville henkilöille tehdään kyselytutkimus, jolla arvioidaan, tietävätkö he neurologisten tapahtumien ja lääkitysvirheiden mahdollisuudesta ja ovatko he tietoisia Blincytoa koskevasta potilaan koulutusmateriaalista.

Ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan voitte saada lisätietoja siitä, missä edellä mainittuja tutkimuksia tehdään. Jos tutkimuksia tehdään Suomessa, kertokaa niistä potilaille ja kehottakaa heitä osallistumaan niihin.

Blincyto-hoitoa saaneiden aikuisten ALL-potilaiden kliinisissä tutkimuksissa alle 3 prosentilla potilaista todettiin blinatumomabin vasta-aineita. Näistä potilaista kuudella oli blinatumomabin vasta-aineita, joilla oli neutraloiva vaikutus *in vitro*. Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu blinatumomabin vasta-aineita lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen ALL ja joita hoidettiin blinatumomabilla.

Jos epäillään sellaisten blinatumomabin vasta-aineiden muodostumista, joilla on kliinisesti merkittävä vaikutus, kehoitetaan ottamaan yhteyttä myyntiluvan haltijaan ja keskustelemaan vasta-ainetestauksesta. Yhteystiedot ovat pakkausselosteen kohdassa 6.