

3 september 2019

BLINCYTO® (blinatumomab) – Förtydligande om premedicinering med dexametason hos pediatrika patienter

Till hälso- och sjukvårdspersonal

Amgen vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket informera om följande:

Sammanfattning

En potentiell otydlighet i instruktionen har lett till ett översättningsproblem som nu har upptäckts i produktresumén avsnitt 4.2 för Blincyto, angående den andra administreringen av dexametason som premedicinering till pediatrika patienter.

I delavsnittet Premedicinering och rekommendation angående annan behandling anges följande:

*Hos pediatrika patienter ska dexametason 10 mg/m² (får ej överskrida 20 mg) administreras oralt eller intravenöst 6 till 12 timmar innan starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1). Detta ska efterföljas av dexametason 5 mg/m² oralt eller intravenöst **inom 30 minuter efter starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1).***

Korrekt betydelse är:

*Hos pediatrika patienter ska dexametason 10 mg/m² (får ej överskrida 20 mg) administreras oralt eller intravenöst 6 till 12 timmar innan starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1). Detta ska efterföljas av dexametason 5 mg/m² oralt eller intravenöst **inom 30 minuter INNAN starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1).***

Även Utbildningsbroschyren för läkare påverkas av det ovan nämnda översättningsproblem. Resterande utbildningsmaterial (för apotekspersonal, sjuksköterskor och patienter/vårdgivare) påverkas inte och kräver därför ingen uppdatering.

Översättningsproblemet påverkar endast pediatrika patienter, instruktionerna för vuxna patienter är korrekta.

Sammanfattning av rekommendationer till hälso- och sjukvårdspersonal

Dexametason administreras till patienter innan de får Blincyto för att förhindra eller minska svårighetsgraden av cytokinfrisättningssyndrom (CRS), som är en potentiellt livshotande eller dödlig biverkning som har observerats hos patienter som har fått Blincyto för behandling av ALL. Det är därför viktigt att patienterna får lämplig dexametasonprofylax innan Blincyto-infusionen.

Den uppdaterade engelska produktresumén för Blincyto och berörda översättningar granskas för närvarande av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), därför kan den slutgiltiga formuleringen i produktresumén komma att ändras. Utbildningsbroschyren för läkare har uppdaterats i enlighet med den föreslagna produktresumén.

Dela den här informationen med berörd personal.

Det här brevet skickas i samråd med Läkemedelsverket och Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Rapportering av biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se). Blincyto är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation.

Företagets kontaktuppgifter

Om du har frågor eller önskar ytterligare information rörande användningen av Blincyto kontakta avdelningen för Medicinsk Information på tel: +46 8 695 11 00 eller per e-post till: medinfonb@amgen.com.

Med vänlig hälsning,



Maria Eriksson Svensson
MD, PhD
Medicinsk Direktör, Amgen Sverige

Bilaga: Utbildningsbroschyr för läkare

BLINCYTO[®] ▼ (blinatumomab)

Viktig information till läkare om riskminimering

Denna utbildningsbroschyr innehåller viktig information om administrering av BLINCYTO och riskerna för medicineringsfel och neurologiska händelser

Utbildningsmaterialet är avgörande för att säkerställa att produkten används på ett säkert och effektivt sätt och för att de viktiga utvalda riskerna ska hanteras på lämpligt sätt. Läs därför broschyren noggrant före förskrivning och administrering av läkemedlet

Om du har några frågor om administrering och biverkningar av BLINCYTO ska du läsa produktresumén som finns på Läkemedelsverkets webbplats under följande länk: <https://lakemedelsverket.se/LMF>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

Utbildningsbroschyr för läkare

BLINCYTOTM[®] (blinatumomab)

Denna guide har tagits fram som en del av riskhanteringsplanen för förskrivare som deltar i vården av patienter som behandlas med BLINCYTO, för att ge mer information om vissa av riskerna (neurologiska händelser och medicineringsfel) förknippade med användning av BLINCYTO.

Vad är BLINCYTOTM[®]?

BLINCYTO är en bispecifik T-cellsengagerande antikropps konstruktion som binder specifikt till CD19 som uttrycks på ytan av celler av B-cellsursprung och CD3 som uttrycks på ytan av T-celler. BLINCYTO är indicerat som:

- monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi (ALL).
- monoterapi för behandling av vuxna med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B ALL med MRD (minimal residual disease) positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen.
- monoterapi för behandling av pediatrika patienter som är 1 år eller äldre med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv pre-B ALL, som är refraktär eller recidiverande efter minst två tidigare behandlingar eller recidiverande efter tidigare allogena hematopoetiska stamcellstransplantation.

Översikt av BLINCYTO-behandling

Patienterna får BLINCYTO via en kontinuerlig intravenös infusion.

- För behandling av Philadelphiakromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B ALL rekommenderas sjukhusvistelse vid behandlingsstart under minst
 - de första 9 dagarna i den första cykeln
 - de första 2 dagarna i den andra cykeln

Utbildningsbroschyr för läkare

- För behandling av Philadelphiakromosomnegativ MRD-positiv pre-B ALL rekommenderas sjukhusvistelse under minst
 - de första 3 dagarna i den första cykeln
 - de första 2 dagarna i efterföljande cykler.
- För uppstart av senare cykler eller vid start av infusion efter avbrott (i 4 timmar eller mer) rekommenderas övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal eller sjukhusvistelse.
- Hos patienter som har haft eller har en kliniskt relevant sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4 i produktresumén) rekommenderas sjukhusvistelse under minst de första 14 dagarna i den första cykeln. För den andra cykeln rekommenderas sjukhusvistelse under minst 2 dagar och den kliniska bedömningen ska baseras på hur väl BLINCYTO tolererades i den första cykeln. Försiktighet ska iakttas eftersom det har observerats sent uppkomna fall av en första neurologisk händelse.

Dosering vid Philadelphiakromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B ALL

En enskild behandlingscykel utgörs av 28 dagar (4 veckor) kontinuerlig BLINCYTO-infusion. Behandlingscyklerna avgränsas av en 14 dagar (2 veckor) lång behandlingsfri period. Patienterna kan få 2 behandlingscykler. Patienter som har uppnått komplett remission (CR/CRh*) efter 2 behandlingscykler kan få upp till 3 ytterligare cykler med BLINCYTO som konsolidering, baserat på individuell bedömning av patientens nytta av behandlingen mot eventuella risker.

Rekommenderad dygnsdos baseras på patientvikt. Patienter som väger 45 kg eller mer får en fast dos. För patienter som väger mindre än 45 kg beräknas dosen med hjälp av patientens kroppsyta (BSA). Hos vuxna patienter ska dexametason 20 mg administreras intravenöst 1 timme före start av varje behandlingscykel med BLINCYTO.

Hos pediatrika patienter ska dexametason 10 mg/m² (får ej överskrida 20 mg) administreras oralt eller intravenöst 6 till 12 timmar innan starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1). Detta ska efterföljas av dexametason 5 mg/m² oralt eller intravenöst inom 30 minuter innan starten av BLINCYTO-behandlingen (cykel 1, dag 1).

Rekommenderad dos (för patienter som väger 45 kg eller mer, eller mindre än 45 kg) anges i tabell 1 nedan.

Utbildningsbroschyr för läkare

Tabell 1. Rekommenderad dos vid Philadelphiakromosomnegativ recidiverande eller refraktär pre-B ALL

Patientvikt	Cykel 1			Efterföljande cykler	
	Dag 1–7	Dag 8–28	Dag 29–42	Dag 1–28	Dag 29–42
45 kg eller mer (<i>fast dos</i>)	9 µg/dygn som kontinuerlig infusion	28 µg/dygn som kontinuerlig infusion	14 dagars behandlingsfri period	28 µg/dygn som kontinuerlig infusion	14 dagars behandlingsfri period
Mindre än 45 kg (<i>BSA-baserad dos</i>)	5 µg/m ² /dygn som kontinuerlig infusion (<i>får ej överskrida 9 µg/dygn</i>)	15 µg/m ² /dygn som kontinuerlig infusion (<i>får ej överskrida 28 µg/dygn</i>)		15 µg/m ² /dygn som kontinuerlig infusion (<i>får ej överskrida 28 µg/dygn</i>)	

Dosering vid MRD-positiv pre-B ALL (för patienter som väger minst 45 kg)

En enskild behandlingscykel av BLINCYTO som induktion eller konsolidering utgörs av en 28 dagar (4 veckor) lång kontinuerlig intravenös infusion följt av en 14 dagar (2 veckor) lång behandlingsfri period (totalt 42 dagar). Patienterna kan få 1 cykel induktionsbehandling följt av upp till 3 ytterligare cykler av BLINCYTO som konsolidering. Majoriteten av patienterna som svarar på blinatumomab uppnår ett svar efter 1 cykel (se avsnitt 5.1 i produktresumén). Därför ska den behandlande läkaren utvärdera den potentiella nyttan och riskerna med fortsatt behandling av patienter som inte uppvisar hematologisk och/eller klinisk förbättring efter 1 behandlingscykel.

Rekommenderad dos (för patienter som väger minst 45 kg) anges i tabell 2 nedan. Prednison 100 mg intravenöst eller motsvarande (t.ex. dexametason 16 mg) ska administreras 1 timme före start av varje behandlingscykel med BLINCYTO.

Utbildningsbroschyr för läkare

Tabell 2. Rekommenderad dos vid MRD-positiv pre-B ALL (för patienter som väger minst 45 kg)

Behandlingscykel(ler)	
Induktionscykel 1	
Dag 1–28	Dag 29–42
28 µg/dygn	14 dagars behandlingsfri period
Konsolideringscykel 2–4	
Dag 1–28	Dag 29–42
28 µg/dygn	14 dagars behandlingsfri period

Administreringsätt

Patienterna får en kontinuerlig intravenös infusion med BLINCYTO. Diskutera infusionstiden med patienterna eftersom de kan välja hur ofta infusionspåsen ska bytas. Den terapeutiska måldosen av administrerad BLINCYTO ändras dock inte.

Planerad frekvens för påsbyte	Infusionshastighet
Var 24:e timme	10 ml/h
Var 48:e timme	5 ml/h
Var 72:e timme	3,3 ml/h
Var 96:e timme	2,5 ml/h

Dosjusteringar

Om någon toxicitet uppstår kan du överväga att avbryta infusionen med BLINCYTO, permanent eller tillfälligt. Läs stycket Dosjusteringar under avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt i produktresumén för detaljerade anvisningar.

Utbildningsbroschyr för läkare

Om behandlingsavbrottet efter en biverkning inte är längre än 7 dagar ska BLINCYTO återupptas för att fortsätta samma cykel till totalt 28 dagars infusion, där dagarna före och efter avbrottet i den cykeln räknas med. Om behandlingsavbrottet är längre än 7 dagar ska en ny cykel startas. Om det tar mer än 14 dagar för patienten att återhämta sig från den behandlingsrelaterade toxiciteten ska BLINCYTO-behandlingen avbrytas permanent, förutom vid de omständigheter som beskrivs i produktresumén (läs Dosjusteringar under avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt).

Risk för medicineringsfel och neurologiska händelser

Följande åtgärder ska vidtas för att förhindra eller minimera risken för medicineringsfel och neurologiska händelser

Medicineringsfel

Medicineringsfel är oavsiktliga fel som begås av hälso- och sjukvårdspersonal eller patienter i samband med förskrivning, utdelning och administrering av ett läkemedel.

I den kliniska fas III-studien med vuxna patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med BLINCYTO (N = 267) observerades medicineringsfel hos 4,5 % av patienterna.

För att minimera risken för medicineringsfel ska du ge patienterna följande råd:

- Att inte låsa upp pumpen
- Om pumpen inte verkar fungera som den ska (t.ex. om den larmar), ska du uppmana dem att inte själva försöka laga pumpen utan omedelbart kontakta dig eller sjuksköterska
- Att inte avsiktligt ändra pumpinställningarna (med undantag för att stänga av pumpen i en nödsituation)

Du kan dessutom hjälpa till genom att rapportera eventuella medicineringsfel som du och dina patienter påträffar eller drabbas av till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.
Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

Neurologiska biverkningar

I den kliniska fas III-studien med vuxna patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med BLINCYTO (N = 267) samt den enarmade kliniska fas II-studien (N = 189) observerades neurologiska händelser hos 66 % av patienterna. De vanligaste

Utbildningsbroschyr för läkare

neurologiska biverkningarna ($\geq 10\%$) som rapporterades var huvudvärk och tremor. Andra vanliga neurologiska biverkningar ($\geq 1\%$ till $< 10\%$) var yrsel, sömnsvårigheter, hypestesi, encefalopati, afasi, parestesi, krampanfall, kognitiva störningar, ataxi och minnesnedsättning. Allvarliga och grad ≥ 3 neurologiska biverkningar förekom hos omkring 11,6 % respektive 12,1 % av patienterna, där de vanligaste biverkningarna var encefalopati, tremor, afasi och förvirring. Majoriteten av de neurologiska biverkningarna (80,5 %) var kliniskt reversibla och gick tillbaka vid ett avbrott i BLINCYTO-behandlingen. Den första biverkningen inträffade inom de 2 första behandlingsveckorna (mediantid). Ett fall av dödlig encefalopati rapporterades vid en tidigare enarmad klinisk fas II-studie. Neurologiska biverkningar rapporterades för 71,5 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B ALL som behandlades med BLINCYTO (N = 137), varav 22,6 % ansågs vara allvarliga. Biverkningar av grad ≥ 3 respektive grad ≥ 4 rapporterades för 16,1 % respektive 2,2 % av de vuxna patienterna med MRD-positiv pre-B ALL.

Information om hantering av neurologiska biverkningar finns i produktresumén under rubriken Neurologiska biverkningar i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Äldre patienter kan vara mer mottagliga för allvarliga neurologiska biverkningar såsom kognitiva störningar, encefalopati och förvirring. Patienter med en anamnes av neurologiska tecken och symtom kan oftare drabbas av neurologiska biverkningar (såsom tremor, yrsel, förvirring, encefalopati och ataxi) när de får BLINCYTO. Bland dessa patienter var mediantiden till den första neurologiska biverkningen inom den första behandlingscykeln.

Erfarenheten av behandling med BLINCYTO till patienter med dokumenterad, aktiv ALL i CNS eller cerebrospinalvätskan (CSF) är begränsad. Överväg att behandla dessa patienter efter det att CSF-blasterna har eliminerats med CNS-riktad behandling (såsom intratekal cytostatika).

Erfarenheten av behandling med blinatumomab till patienter med tidigare eller pågående kliniskt relevant patologi i CNS är också begränsad. Försiktighet ska iakttas eftersom risken för neurologiska händelser (dvs. tremor, yrsel, förvirring, encefalopati och ataxi) kan vara högre.

Kontrollera patienten för tecken och symtom på neurologiska händelser (t.ex. förvirring, desorientering, yrsel, tremor, krampanfall) före och under behandlingscykeln. Överväg att regelbundet använda ett skrivtest som hjälp för att kontrollera neurologiska händelser under behandlingen med BLINCYTO.

Överväg att sätta in ett lämpligt antikonvulsivt medel om patienten skulle drabbas av ett krampanfall.

Utbildningsbroschyr för läkare

Överväg att tillfälligt eller permanent avbryta BLINCYTO-infusionen vid neurologiska biverkningar av grad 3 eller 4. Se tabellen nedan.

Neurologisk toxicitet		Åtgärd för patienter som väger 45 kg eller mer	Åtgärd för patienter som väger mindre än 45 kg
Kramper		Avsluta BLINCYTO permanent om patienten drabbas av fler än ett krampanfall.	Avsluta BLINCYTO permanent om patienten drabbas av fler än ett krampanfall.
	Grad 3	Avbryt BLINCYTO tills endast lindriga (högst grad 1) besvär återstår och under minst 3 dygn. Återuppta därefter BLINCYTO-behandling med dosen 9 µg/dygn. Öka till 28 µg/dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer. Vid återinsättning ska patienten premedicineras med 24 mg dexametason. Sänk sedan dosen dexametason stegvis under 4 dagar. Om de neurologiska besvären återkommer vid dosen 9 µg/dygn eller om det tar mer än 7 dagar för patienten att återhämta sig neurologiskt ska BLINCYTO avslutas permanent.	Avbryt BLINCYTO tills endast lindriga (högst grad 1) besvär återstår och under minst 3 dygn. Återuppta därefter BLINCYTO-behandling med dosen 5 µg/m ² /dygn. Öka till 15 µg/m ² /dygn efter 7 dagar om besvären inte återkommer. Om de neurologiska besvären återkommer vid dosen 5 µg/m ² /dygn eller om det tar mer än 7 dagar för patienten att återhämta sig ska BLINCYTO avslutas permanent.
Grad 4		Avsluta BLINCYTO permanent.	Avsluta BLINCYTO permanent.

Det är mycket viktigt att uppmana patienterna att de på grund av de potentiella neurologiska effekterna:

- inte ska köra, använda tunga maskiner eller delta i farliga aktiviteter under tiden som de får BLINCYTO
- ska kontakta dig om de drabbas av neurologiska symtom

En observationsstudie utförs i utvalda länder inom den Europeiska regionen för att samla in data från klinisk användning av BLINCYTO. Studiens primära syfte är att undersöka BLINCYTOs säkerhetsprofil vid rutinmässig klinisk användning, inklusive medicineringsfel. Det utförs dessutom en patientundersökning för att utvärdera kunskapen hos patienter eller

Utbildningsbroschyr för läkare

vårdgivare om risken för neurologiska händelser och medicineringsfel och fråga om de känner till utbildningsmaterialet för patienter.

Du kan få mer information om huruvida någon av dessa studier genomförs i Sverige genom att kontakta innehavaren av marknadsgodkännandet via Amgens avdelning för medicinsk information på tel: 08 695 11 00 eller per e-post till: medinfonb@amgen.com. Om studien genomförs, vänligen informera dina patienter om detta och uppmana dem att delta.

I kliniska studier med vuxna patienter med ALL som behandlats med BLINCYTO testades färre än 3 % positiva för antikroppar mot blinatumomab. Sex av dessa patienter uppvisade antikroppar mot blinatumomab med neutraliserande aktivitet in vitro. Det kunde inte detekteras några antikroppar mot blinatumomab i kliniska studier med barn med recidiverande eller refraktär ALL som behandlats med blinatumomab.

Vid misstanke om att antikroppar mot blinatumomab med en kliniskt betydande effekt har bildats, ska innehavaren av marknadsgodkännandet kontaktas för diskussion om antikroppstestning. Kontaktuppgifter finns i avsnitt 6 i bipacksedeln.