

Viktig sikkerhetsinformasjon for sykepleiere

Informasjonen i denne veiledningen er ikke beregnet for å være erstatning for preparatomtalen.

Les preparatomtalen for BLINCYTO (blinatumomab) i sammenheng med denne veiledningen.

Preparatomtalen og pakningsvedlegget for BLINCYTO ligger på Det europeiske legemiddelbyråets nettside under følgende lenke: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto#product-information-section> og på Felleskatalogens nettside på følgende lenke: www.felleskatalogen.no. For å få flere eksemplarer av preparatomtalen og pakningsvedlegget for BLINCYTO kontakt Amgens avdeling for medisinsk informasjon på tlf. +47 23 30 80 00 eller via e-post til: medinfo.norway@amgen.com

Som en del av markedsføringstillatelsen for BLINCYTO (blinatumomab) i EU er denne veiledningen utviklet for sykepleiere involvert i pleie av pasienter behandlet med BLINCYTO for å gi deg mer informasjon om **hvordan neurologiske hendelser, inklusive immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) forbundet med bruken av BLINCYTO, minimeres eller forhindres.**

En nettbasert interaktiv versjon av denne veiledningen er også tilgjengelig på følgende lenke: <http://www.blincytoguide.com/no>



▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

INNHold

1	Oversikt	1
2	Viktig informasjon om neurologiske hendelser inkludert ICANS	2
3	ICANS-gradering og behandling av toksisitet	2
4	Informasjon til pasienten	8
4.1	Beskrivelse av neurologiske hendelser inkludert ICANS	8
4.2	Kontroller at pasienten har fått utlevert opplæringsmateriellet	8

1 Oversikt

! For å minimere risikoen for neurologiske hendelser, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), påse at pasienten har mottatt informasjon før behandlingen igangsettes (se mer informasjon i punkt 2 i denne veiledningen) og har **mottatt og forstått** innholdet i følgende:

- Veiledning for pasienter og omsorgspersoner
- Pasientkort
- Pakningsvedlegg

Rapporter alle mistanker om bivirkninger som pasientene dine har hatt eller opplevd (se instruksjoner på side 1).

2 Viktig informasjon om neurologiske hendelser inkludert ICANS

- Neurologiske hendelser inkludert ICANS, noe som også omfatter hendelser med dødelig utgang, har blitt observert under behandling med BLINCYTO. Hendelsene har inkludert encefalopati, kramper, taleforstyrrelser, forstyrret bevissthet, forvirring og desorientering og koordinasjons- og balanseforstyrrelser.
- Overvåk pasientene for tegn og symptomer på neurologiske hendelser, inkludert ICANS, før og under hele behandlingssyklusene (se pkt. 4.4 i preparatomtalen for BLINCYTO for mer informasjon).
 - o Tegnene og symptomene kan omfatte:
 - Afasi
 - Kramper
 - Kognitiv forstyrrelse
 - Nedsatt hukommelse
 - Somnolens
 - Nedsatt bevissthet
 - Motoriske funn/svakhet
 - Forhøyet intrakranielt trykk (ICP)
 - Cerebralt ødem
 - Dysgrafi
- Det anbefales å gjøre en neurologisk undersøkelse, inkludert immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE) / Cornell Assessment of Paediatric Delirium (CAPD)-vurdering, av pasienten før oppstart med BLINCYTO-behandling og at pasientene overvåkes klinisk for tegn og symptomer på neurologiske hendelser (f.eks. skrivetest).

3 ICANS-gradering og behandling av toksisitet

Vurderingen av alvorlighetsgraden av ICANS rapportert under behandling med BLINCYTO er basert på American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019-klassifisering (Lee et al 2019).

Følg trinn 1 til 3 nedenfor for å fastslå ICANS-graden og anbefalt behandling:

1. Vurder skåren for immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE) / Cornell Assessment of Paediatric Delirium (CAPD) basert på pasientens alder på følgende måte:
 - a. Bruk ICE-skår (tabell 1) for pasienter som er ≥ 12 år gamle
 - b. Bruk CAPD-skår (tabell 2) for pasienter som er < 12 år gamle, eller for pasienter som er ≥ 12 år gamle med utviklingsforsinkelse ved baseline
2. Fastslå ICANS-grad:
 - a. Bruk tabell 3 for å fastslå den totale alvorligheten (graden) av ICANS etter at ICE/CAPD-skåren er beregnet
 - b. Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke er i stand til å gjennomføre en ICE- eller CAPD-vurdering, klassifiseres dette som ICANS grad 4
 - c. Graderingen bestemmes av den mest alvorlige hendelsen som ikke kan tilskrives noen annen årsak
3. Rådfør deg med forskrivende lege om behandling av ICANS:
 - a. Kontakt forskrivende lege så fort ICANS-graden er fastslått for å avgjøre hvilke tiltak som er egnet vedrørende behandling med BLINCYTO. Se tabell 4 i denne veiledningen eller tabell 6 i punkt 4.2 i preparatomtalen for BLINCYTO for anbefalinger om behandling av ICANS

Tabell 1. Encefalopati-vurdering for pasienter som er 12 år og eldre ved bruk av ICE¹ ICE-skår

Orientering: orientering etter år, måned, sted, sykehus: *4 poeng*

Navnsetting: i stand til å navngi 3 objekter (f.eks. peke på klokke, penn, knapp): *3 poeng*

Følge enkle instruksjoner: evne til å følge enkle kommandoer (f.eks. «vis meg to fingre» eller «lukk øynene og rekk ut tungen»): *1 poeng*

Skriving: evne til å skrive en standard setning: *1 poeng*

Oppmerksomhet: evne til å telle baklengs fra 100 i trinn på 10: *1 poeng*

¹Gjengitt med tillatelse fra Elsevier

Tabell 2. Encefalopati-vurdering for barn <12 år ved bruk av CAPD²

Svar på følgende basert på interaksjoner med barnet i løpet av skiftet.

Merk: For pasienter i alderen 1–2 år fungerer kursiv tekst som veiledning til det aktuelle spørsmålet; for pasienter under 1 år, se figur 2 i publikasjonen Deliriumscreening forankret i barns utvikling: Cornell-vurderingen for pediatrik delirium³

	Aldri, 4	Sjeldent, 3	Noen ganger, 2	Ofte, 1	Alltid, 0
1. Gir barnet øyekontakt med omsorgspersonen? <i>Holder blikket. Foretrekker primært omsorgspersonen. Ser på personen som snakker.</i>					
2. Er barnets handlinger målrettede? <i>Strekker seg etter og leker med gjenstander, prøver å endre posisjon, prøver å reise seg dersom mobil.</i>					
3. Er barnet bevisst sine omgivelser? <i>Foretrekker kjente omsorgspersoner eller andre kjente. Separasjonsangst når barnet skilles fra kjente omsorgspersoner. Trøstes av kjente gjenstander spesielt favoritteppe eller kosedyr.</i>					
4. Uttrykker barnet sine behov og ønsker? <i>Bruker enkelt ord eller tegn.</i>					
	Aldri, 0	Sjeldent, 1	Noen ganger, 2	Ofte, 3	Alltid, 4
5. Er barnet urolig? <i>Ingen vedvarende rolig periode.</i>					
6. Er barnet utrøstelig? <i>Finner ikke roen ved vanlige trøstende handlinger som å holde, synge, snakke eller lese.</i>					
7. Beveger barnet påfallende lite på seg når det er våkent? <i>Lite eller ingen bevegelse, barnet vil ikke leke, klare å sitte, trekke seg opp og dersom mobil vil ikke barnet krabbe eller gå rundt.</i>					
8. Tar det lang tid for barnet å reagere på samspill? <i>Klarer ikke følge enkle instruksjoner. Dersom verbal, engasjerer seg ikke i enkle samtaler.</i>					

²Gjengitt med tillatelse fra Cornell University og Elsevier

³Deliriumscreening forankret i barns utvikling: Cornell-vurderingen for pediatrik delirium-publikasjonen (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5031084/>)

Tabell 3. ASTCT ICANS-konsensusgradering⁴

Nevrotoksisitets-området	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE-skår for pasienter som er ≥ 12 år gamle*	7–9	3–6	0–2	0 (pasienten kan ikke vekkes og er ikke i stand til å gjennomføre ICE)
CAPD-skår for pasienter som er < 12 år gamle	1–8	1–8	≥9	Ikke i stand til å gjennomføre CAPD
Nedsatt bevissthetsnivå[†]	Våkner spontant	Våkner av stemme	Våkner bare til taktil stimulus	Kan ikke vekkes, eller det kreves kraftige eller gjentatte taktile stimuli for å vekke pasienten. Stupor eller koma
Krampeanfall (uansett alder)	I/A	I/A	Ethvert klinisk krampeanfall, fokalt eller generalisert, som går raskt over, eller ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som går over ved intervensjon	Livstruende langvarige krampeanfall (> 5 minutter), eller gjentatte kliniske eller elektriske krampeanfall uten tilbakevending til baseline mellom anfallene
Motoriske funn[‡]	I/A	I/A	I/A	Dyp fokal motorisk svakhet som hemiparese eller paraparese
Forhøyet ICP / cerebralt ødem	I/A	I/A	Fokalt/lokalt ødem på neuroavbildning ^x	Decerebrert eller decortikert kroppsholdning, parese av kranialnerve VI, papillødem, Cushings triade eller tegn som diffust cerebralt ødem på neuroavbildning

⁴Gjengitt med tillatelse fra Elsevier

CAPD = Cornell Assessment of Pediatric Delirium

ICANS-graderingen bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE- eller CAPD-skår, bevissthetsnivå, kramper, motoriske funn, forhøyet ICP / cerebralt ødem) som ikke kan tilskrives noen annen årsak. CAPD-skår ved baseline skal vurderes før det tilskrives ICANS.

* En pasient med en ICE-skår på 0 kan klassifiseres som ICANS grad 3 dersom pasienten er våken med global afasi, men en pasient med ICE-skår på 0 kan klassifiseres som ICANS grad 4 dersom pasienten ikke kan vekkes. + Nedsatt bevissthet bør ikke kunne tilskrives noen annen årsak (f.eks. ingen sederende legemidler).

[‡] Tremor og myoklonus forbundet med immuneffektorcellebehandling kan graderes ifølge CTCAE v5.0, men de påvirker ikke ICANS-graderingen.

^x Intrakraniell blødning med eller uten tilhørende ødem regnes ikke som tegn på nevrotoksisitet og er utelukket fra ICANS-graderingen. Det kan graderes ifølge CTCAE v5.0.

Tabell 4. Anbefaling for behandling av ICANS

Utdrag fra pkt. 4.2 (tabell 6) i preparatomtalen for Blincyto.

Grad	Presenterende symptomer	Tiltak (diskuteres med legen)
Grad 1	ICE-skår 7–9 CAPD-skår 1–8* eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner spontant.	<p>Avbryt BLINCYTO-behandlingen inntil ICANS forsvinner.</p> <p>Overvåk neurologiske symptomer og vurder konsultasjon med nevrolog for videre evaluering og behandling.</p> <p>Vurder ikke-sederende, krampeforebyggende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.</p> <p><i>Tiltak for pasienter ≥ 45 kg:</i> Vurder behandling med deksametason^b opptil 8 mg/dose i opptil 3 doser administrert over 24 timer. Ved gjenopptagelse av behandling, premedisiner med opptil 20 mg deksametason 1-3 timer før behandling med BLINCYTO startes på nytt.</p> <p><i>Tiltak for pasienter < 45 kg:</i> Vurder behandling med deksametason^b i en total daglig dose på opptil 0,2-0,4 mg/kg/dag (opptil maksimalt 24 mg/dag). Ved gjenopptagelse av behandling, premedisiner med 5 mg/m² deksametason (maks. 20 mg dose) 1-3 timer før behandlingen med BLINCYTO startes på nytt.</p>
Grad 2	ICE-skår 3–6 CAPD-skår 1-8* eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner av stemme.	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt BLINCYTO-behandlingen• Administrer deksametason^b: <p><i>For pasienter ≥ 45 kg:</i> Administrer deksametason 8 mg/dose opptil 3 doser/dag (maks. 24 mg/dag) i opptil 2 dager eller til hendelsen opphører, avhengig av hva som inntreffer først.</p> <p><i>For pasienter < 45 kg:</i> Administrer deksametason i en total daglig dose på minst 0,2-0,4 mg/kg/dag (maks. 24 mg/dag) fordelt på 3 doser i opptil 2 dager eller til hendelsen opphører, avhengig av hva som inntreffer først.</p> <ul style="list-style-type: none">• Overvåk neurologiske symptomer og vurder konsultasjon med nevrolog og andre spesialister for videre evaluering og håndtering.• Vurder ikke-sederende, krampeforebyggende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse <p><i>Tiltak for pasienter ≥ 45 kg:</i> Avbryt BLINCYTO-behandlingen til ICANS forsvinner, gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 9 µg/dag. Øk til 28 µg/dag etter 7 dager hvis toksisiteten ikke oppstår på nytt. Ved gjenopptagelse av behandling, premedisiner med opptil 20 mg deksametason^b 1–3 timer før behandling med BLINCYTO startes på nytt.</p> <p><i>Tiltak for pasienter < 45 kg:</i> Avbryt BLINCYTO-behandlingen til ICANS forsvinner, gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 µg/m²/dag. Øk til 15 µg/m²/dag etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Ved gjenopptagelse av behandling, premedisiner med 5 mg/m² deksametason^b (maks. 20 mg dose) 1–3 timer før behandlingen med BLINCYTO startes på nytt.</p>

Tabell 4. Anbefaling for behandling av ICANS (fortsettelse)

Grad	Presenterende symptomer	Tiltak (diskuteres med legen)
Grad 3	<p>ICE-skår 0–2</p> <p>CAPD ≥ 9 eller nedsatt bevissthetsnivå^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • våkner bare til taktil stimulus <p>eller krampeanfall^a, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk krampeanfall, fokalt eller generalisert, som går raskt over, eller • ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som går over ved intervensjon, <p>eller forhøyet intrakranielt trykk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fokalt/lokalt ødem på nevroavbildning^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt BLINCYTO-behandlingen • Administrer deksametason^b: <p><i>For pasienter ≥ 45 kg:</i> Administrer deksametason 8 mg/dose 3 doser/dag (maks. 24 mg/dag) inntil hendelsen er redusert til grad 1 eller mindre, og trapp deretter ned etter klinisk indikasjon.</p> <p><i>For pasienter < 45 kg:</i> Administrer deksametason i en total daglig dose på minst 0,2-0,4 mg/kg/dag (maks. 24 mg/dag) inntil hendelsen er redusert til grad 1 eller mindre, og trapp deretter ned etter klinisk indikasjon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overvåk neurologiske symptomer og vurder konsultasjon med nevrolog og andre spesialister for videre evaluering og håndtering. • Vurder ikke-sederende, krampeforebyggende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. • Gi støttende behandling. Dette kan inkludere intensivbehandling. <p><i>Tiltak for pasienter ≥ 45 kg:</i> Avbryt BLINCYTO-behandlingen til ICANS forsvinner, gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$. Øk til 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ etter 7 dager hvis toksisiteten ikke oppstår på nytt. Ved gjenopptagelse av behandling, premedisiner med opptil 20 mg deksametason^b 1–3 timer før behandling med BLINCYTO startes på nytt. Hvis toksisiteten oppstod ved 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$, eller hvis det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, skal BLINCYTO seponeres permanent.</p> <p><i>Tiltak for pasienter < 45 kg:</i> Avbryt BLINCYTO-behandlingen til ICANS forsvinner, gjenoppta deretter BLINCYTO-behandlingen med 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$. Øk til 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ etter 7 dager dersom toksisiteten ikke oppstår på nytt. Ved gjenopptagelse av behandling, premedisiner med 5 mg/m^2 deksametason^b (maks. 20 mg/dag) 1–3 timer før behandling med BLINCYTO startes på nytt. Dersom toksisiteten oppstod ved 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$, eller dersom det tar mer enn 7 dager før den forsvinner, seponer BLINCYTO permanent.</p> <p><i>Tiltak for alle pasienter:</i> Seponer BLINCYTO permanent hvis det inntreffer mer enn ett anfall.</p>
Grad 4	<p>ICE-skår 0</p> <p>Kan ikke utføre CAPD* eller nedsatt bevissthetsnivå^a, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasienten kan ikke vekkes, eller det kreves kraftige eller gjentatte taktile stimuli for å vekke pasienten, eller • stupor eller koma 	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer BLINCYTO permanent • Administrer deksametason^b: <p><i>For pasienter ≥ 45 kg:</i> Administrer deksametason 8 mg/dose 3 doser/dag inntil hendelsen er redusert til grad 1 eller mindre, og trapp deretter ned etter klinisk indikasjon.</p> <p>Alternativt kan det vurderes administrering av metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst i 3 dager; trapp ned etter klinisk indikasjon.</p> <p><i>For pasienter < 45 kg:</i> Administrer deksametason i en total daglig dose på minst 0,2-0,4 mg/kg/dag inntil hendelsen er redusert til grad 1 eller mindre, og trapp deretter ned etter klinisk indikasjon.</p> <p>Alternativt kan det vurderes administrering av metylprednisolon 30 mg/kg/dag (maks. 1000 mg/dag) i oppdelte doser intravenøst i 3 dager; trapp ned etter klinisk indikasjon.</p>

Tabell 4. Anbefaling for behandling av ICANS (fortsettelse)

Grad	Presenterende symptomer	Tiltak (diskuteres med legen)
Grad 4	<p>eller krampeanfall^a, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livstruende langvarige krampeanfall (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske krampeanfall uten tilbakevending til baseline mellom anfallene, <p>eller motoriske funn^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyp fokal motorisk svakhet som hemiparese eller paraparese, <p>eller forhøyet intrakranielt trykk / cerebralt ødem^a, med tegn/symptomer som f.eks.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem på nevroavbildning, eller • decerebrert eller decortikert kroppsholdning, eller, • parese av kranialnerve VI, eller • papillødem, eller • Cushings triade 	<ul style="list-style-type: none"> • Overvåk neurologiske symptomer og vurder konsultasjon med nevrolog og andre spesialister for videre evaluering og håndtering. • Vurder ikke-sederende, krampeforebyggende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. • Gi støttende behandling. Dette kan inkludere intensivbehandling.

^a Kan ikke tilskrives noen annen årsak.

^b Alle referanser til administrering av deksametason er deksametason eller tilsvarende legemidler.

^c Skår mellom 1 og 8 kan representere ingen funksjonsnedsettelse, ICANS av grad 1 eller grad 2 og må kombineres med klinisk vurdering.

4 Informasjon til pasienten

Det er avgjørende at pasientene får informasjon om nevrologiske hendelser inkludert ICANS under BLINCYTO-behandlingen.

4.1 Beskrivelse av nevrologiske hendelser inkludert ICANS

- Instruer pasientene om å kontakte lege umiddelbart for akuttmedisinsk hjelp dersom de opplever noen av følgende nevrologiske hendelser:
 - Ukontrollert skjelving (tremor)
 - Forvirring
 - Forstyrrelser i hjernefunksjonene (encefalopati)
 - Problemer med å kommunisere (afasi) og/eller skrive (dysgrafi)
 - Anfall (kramper)
- Fortell pasientene at de ikke skal kjøre eller bruke kjøretøy i bevegelse / tungt maskineri eller delta i risikofylte aktiviteter når du får BLINCYTO.

4.2 Kontroller at pasienten har fått utlevert opplæringsmateriellet

- Påse at pasientene har mottatt et eksemplar av dokumentene som er nevnt nedenfor, og spør om pasientene har spørsmål til innholdet:
 - Veiledning for pasienter og omsorgspersoner
 - Pasientkort
 - Pakningsvedlegg