

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

pro zdravotní sestry

BLINCYTO®▼(blinatumomab)

Důležité informace o riziku ICANS

Informace v této příručce nejsou určeny jako náhrada souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Společně s touto příručkou si prosím přečtěte SmPC přípravku BLINCYTO.

Aktuálně platné SmPC, příbalovou informaci (PIL) a schválené edukační materiály (včetně příručky a karty pro pacienty a pečovatele) lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/ po zadání názvu Blincyto pod záložkou „Doprovodné texty“

Tato příručka byla v České republice vytvořena jako podmínka registrace léčivého přípravku BLINCYTO pro zdravotní sestry pečující o pacienty léčené tímto přípravkem. Jejím cílem je poskytnout další informace o tom, **jak minimalizovat nebo zabránit neurologickým nežádoucím účinkům, včetně syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) spojeného s užíváním přípravku BLINCYTO.**

Na odkazu <https://blincyto guide.com/cs/> je k dispozici interaktivní kalkulačka pro určení stupně závažnosti ICANS u dětí i dospělých



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky. 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: <https://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 49/48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.gov.cz. Protože se jedná o biologické léčivo, v hlášení je třeba uvést přesný obchodní název a číslo šarže. Název LP a číslo šarže musí být jasně vyznačeny v pacientově dokumentaci.

OBSAH

1	Přehled	1
2	Důležité informace o ICANS	2
3	Klasifikace ICANS a zvládání toxicity	2
4	Poučení pacienta	7
4.1	Popis neurologických příhod včetně ICANS	7
4.2	Ujistěte se, že pacient obdržel edukační materiály	7

1 Přehled

! Aby se minimalizovalo riziko neurologických příhod včetně syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), ujistěte se, že byl v době zahájení léčby posouzen pacientův stav (další podrobnosti viz bod 2 této příručky), a že pacient **obdržel** následující materiály **a porozuměl** jejich obsahu:

- Příručku pro pacienty a pečovatele
- Kartu pacienta
- Příbalovou informaci

Oznamte, prosím, všechna podezření na nežádoucí účinky, které se u Vašich pacientů vyskytly (pokyny naleznete na straně 1).

2 Důležité informace o ICANS

- Během léčby přípravkem Blincyto byly pozorovány neurologické nežádoucí účinky, včetně příhod s fatálním zakončením.
- Před léčbou a po celou dobu léčby kontrolujte, zda pacienti nevykazují známky a příznaky neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS (další informace viz bod 4.4 SmPC přípravku BLINCYTO)

Známky a příznaky mohou zahrnovat:

- Afázie
 - Křeče
 - Kognitivní poruchy
 - Poruchu paměti
 - Ospalost
 - Snížený stupeň vědomí
 - Motorické nálezy/slabosti
 - Zvýšený intrakraniální tlak (ICP)
 - Mozkový edém
 - Dysgrafii
- Doporučuje se, aby bylo u pacientů před zahájením léčby přípravkem BLINCYTO provedeno neurologické vyšetření, včetně hodnocení encefalopatie spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICE)/ Cornellské hodnocení deliria (CAPD), a aby byli pacienti klinicky sledováni s ohledem na známky a příznaky neurologických nežádoucích účinků (např. test psaní)

3 Klasifikace ICANS a léčba neurologické toxicity

Hodnocení závažnosti ICANS hlášené během léčby blinatumomabem je založeno na hodnotících kritériích Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT) z roku 2019 (Lee et al 2019).

K určení stupně ICANS a doporučené léčby postupujte podle kroků 1 až 3 níže:

1. Dle věku pacienta vyhodnoťte skóre Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE; encefalopatie spojené s imunitními efektorovými buňkami)/ Cornell Assessment Paediatric Delirium skóre (CAPD; Cornellské hodnocení deliria u dětí) následovně:
 - a. U pacientů ve věku ≥ 12 let použijte skóre ICE (tabulka 1)
 - b. U pacientů ve věku < 12 let nebo pro pacienty ve věku ≥ 12 let s počátečním vývojovým opožděním použijte hodnocení CAPD (tabulka 2)
3. Určete stupeň ICANS:
 - a. Jakmile je skóre ICE/CAPD vypočítáno, použijte tabulku 3 k určení celkové závažnosti (stupně) ICANS
 - b. Pokud pacienta nelze probudit a není schopen provést hodnocení ICE nebo CAPD, odpovídá to ICANS stupni 4
 - c. Stupeň je určen nejzávažnějším příznakem, který nelze přičíst žádné jiné příčině
3. Další postup léčby ICANS vždy konzultujte s ošetřujícím lékařem:
 - a. Jakmile je určen stupeň ICANS, okamžitě se poradte s ošetřujícím lékařem, který rozhodne o vhodných léčebných opatřeních. Doporučení pro zvládnutí/léčbu ICANS naleznete v tabulce 4 v této příručce nebo v tabulce 6 v části 4.2 SmPC přípravku BLINCYTO.

Tabulka 1. Hodnocení encefalopatie u pacientů ve věku 12 let a starších pomocí ICE¹

ICE skóre

Orientovanost: je-li orientován v roce, měsíci, městě, nemocnici: **4 body**

Názvy: pojmenuje-li 3 předměty (např. ukažte na hodiny, pero, knoflík): **3 body**

Schopnost plnit pokyny: schopnost plnit pokyny (např. "Ukažte mi dva prsty" nebo "zavřete oči a vyplázněte jazyk"): **1 bod**

Psaní: schopnost napsat běžnou větu: **1 bod**

Pozornost: schopnost počítat pozpátku od 100 do 10: **1 bod**

¹ Reprodukováno se svolením společnosti Elsevier

Tabulka 2. Hodnocení encefalopatie u dětí mladších 12 let pomocí CAPD²

Odpovězte na následující otázky v návaznosti na Vaši interakci s dítětem po dobu Vaší směny

Poznámka: U pacientů ve věku 1-2 roky slouží text kurzívou jako vodítko k příslušné otázce; u pacientů mladších 1 roku odkazujeme na část 2 screeningu deliria zakotveného ve vývoji dítěte: Publikace Cornellské hodnocení deliria u dětí³

	Nikdy (4)	Zřídka (3)	Někdy (2)	Často (1)	Vždycky (0)
1. Udrží dítě oční kontakt s ošetřovatelem? <i>Udrží upřený pohled, preferuje primárního rodiče, dívá se na toho, kdo mluví</i>					
2. Je jednání dítěte účelové? <i>Natahuje se za předměty a manipuluje s nimi, snaží se přesunout, pokud je mobilní, snaží se postavit</i>					
3. Je si dítě vědomé svého okolí? <i>Preferuje primárního rodiče, nešťastné, když je odloučené od preferovaných opatrovatelů. Uklidněné známými předměty, hlavně oblíbenou přikrývkou nebo vycpaným zvířátkem</i>					
4. Komunikuje dítě své potřeby a přání? <i>Používá jednotlivá slova nebo znaky</i>					

	Nikdy (0)	Zřídka (1)	Někdy (2)	Často (3)	Vždycky (4)
5. Je dítě neklidné? <i>Žádný stav trvalé klidné bdělosti</i>					
6. Je dítě neutišitelné? <i>Neutišitelné obvyklými metodami např. zpěvem, držením, mluvením, čtením</i>					
7. Je dítě málo aktivní: velmi málo pohyblivé, když je vzhůru? <i>Nepatrné, pokud vůbec nějaké hraní, snaha se posadit, vytáhnout se a pokud je mobilní, tak leze a chodí kolem</i>					
8. Trvá dítěti dlouho, než odpoví na interakce? <i>Nedodržování jednoduchých pokynů. Pokud schopen/schopna mluvit, pak nevede jednoduchý dialog se slovy nebo žargónem</i>					

² Reprodukováno se svolením Cornellovy univerzity a společnosti Elsevier

³ Screening deliria zakotvený ve vývoji dítěte: Publikace Cornellova hodnocení deliria u dětí (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5031084/>)

Tabulka 3. Stupně ICANS podle kritérií společnosti ASTCT⁴

Doména neurotoxicity	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
ICE skóre pro pacienty ve věku ≥12 let*	7-9	3-6	0-2	0 (pacienta nelze probudit a nelze provést ICE)
CAPD skóre pro pacienty ve věku <12 let	1-8	1-8	≥9	Nelze provést CAPD

Tabulka 3. Stupně ICANS podle kritérií společnosti ASTCT⁴ (pokračování)

Doména neurotoxicity	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Snížená úroveň vědomí*	Spontánní probuzení	Probuzení hlasem	Probuzení pouze po taktilním stimulu	Pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo stupor či kóma
Epileptické záchvaty (v každém věku)	N/A	N/A	Jakékoli klinické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle ustoupí, nebo nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které ustoupí po intervenci	Život ohrožující dlouhotrvající epileptické záchvaty (> 5 minut); nebo opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu na výchozí úroveň mezi nimi
Motorické nálezy^z	N/A	N/A	N/A	Hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza
Zvýšený intrakraniální tlak (ICP)/cerebrální edém	N/A	N/A	Fokální/lokální edém při neurovizuálních metodách vyšetření ^x	Decerebrační či dekortikační poloha nebo paréza VI. kraniálního nervu nebo edém papily nebo Cushingova triáda nebo difúzní cerebrální edém při neurovizuálních metodách vyšetření

⁴ Reprodukováno se svolením společnosti Elsevier

CAPD = Cornell Assessment of Pediatric Delirium, Cornellské hodnocení deliria u dětí

Stupeň ICANS je určen nejzávažnější příhodou (skóre ICE nebo CAPD, úroveň vědomí, epileptický záchvat, motorický nálezy, zvýšený ICP/mozkový edém), kterou nelze připsat žádné jiné příčině. Před přiřazením stupně ICANS je třeba zvážit výchozí skóre CAPD.

* Pacient se skóre ICE 0 může být klasifikován jako ICANS stupně 3, pokud je vzhůru s globální afázií, ale pacient se skóre ICE 0 může být klasifikován jako ICANS stupně 4, pokud ho nelze probudit

* Snížená úroveň vědomí by neměla být způsobena žádnou jinou příčinou (např. žádné sedativní léky).

^z Třes a myoklonus spojené s léčbou imunitními efektorovými buňkami mohou být klasifikovány podle CTCAE v5.0, ale nemají vliv na hodnocení ICANS.

^x Intrakraniální krvácení s přidruženým edémem nebo bez něj se nepovažuje za rys neurotoxicity a je vyloučeno z klasifikace ICANS. Může být odstupňováno podle CTCAE v5.0.

Tabulka 4. Doporučení pro léčbu ICANS

Stupeň	
Stupeň 1	Projevující se příznaky
	Skóre ICE 7-9 CAPD skóre 1-8* nebo snížená úroveň vědomí ^a : spontánní probuzení
	Postup (k projednání s lékařem)
	Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Přerušete podávání BLINCYTO až do odeznění ICANS. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 20 mg dexamethasonu 1-3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu.

Tabulka 4. Doporučení pro léčbu ICANS (pokračování)

Stupeň	
Stupeň 1	Postup (k projednání s lékařem) (pokračování) Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Přerušete podávání BLINCYTO až do odeznění ICANS. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 5 mg/m² dexamethasonu^b (maximální dávka 20 mg) 1-3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. - Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem pro další vyšetření a léčbu. - Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Zvažte léčbu dexamethasonem v dávce až 8 mg/dávka, až 3 dávky podané během 24 hodin. Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Zvažte léčbu dexamethasonem v celkové denní dávce až 0,2-0,4 mg/kg/den (až do maximální dávky 24 mg/den).
Stupeň 2	Projevující se příznaky Skóre ICE 3-6 CAPD skóre 1-8* nebo snížená úroveň vědomí^a: probouzení hlasem Postup (k projednání s lékařem) - Přerušete podávání přípravku BLINCYTO - Podávejte dexametazon^b: U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Podávejte dexamethason v dávce 8 mg/dávka, až 3 dávky/den (maximálně 24 mg/den) po dobu až 2 dnů nebo do odeznění příhody, podle toho, co nastane dříve. U pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Podávejte dexamethason v celkové denní dávce nejméně 0,2-0,4 mg/kg/den (maximálně 24 mg za den) rozdělené do 3 dávek po dobu až 2 dnů nebo do odeznění příhody, podle toho, co nastane dříve. - Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty pro další vyšetření a léčbu. - Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Přerušete podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 µg/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvýšte dávku na 28 µg/den. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 20 mg dexamethasonu^b 1-3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Přerušete podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 µg/m²/den. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvýšte dávku na 15 µg/m²/den. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 5 mg/m² dexamethasonu^b (maximální dávka 20 mg) 1-3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu.
Stupeň 3	Projevující se příznaky Skóre ICE 0-2 CAPD ≥ 9 nebo snížená úroveň vědomí^a: - probouzí se pouze po taktilním stimulu, nebo epileptické záchvaty^a, buď: - jákýkoli klinický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo - nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které ustoupí po intervenci, nebo zvýšený intrakraniální tlak: - fokální/lokální edém při neurovizuálních metodách vyšetření^a

Tabulka 4. Doporučení pro léčbu ICANS (pokračování)

Stupeň	
Stupeň 3	Postup (k projednání s lékařem) • Přerušete podávání přípravku BLINCYTO • Podávejte dexamethason^b: U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Podávejte dexamethason v dávce 8 mg/dávka, 3 dávky/den (maximálně 24 mg/den), dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. U pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Podávejte dexamethason v celkové denní dávce nejméně 0,2-0,4 mg/kg/den (maximálně 24 mg za den), dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. • Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty pro další vyšetření a léčbu. • Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. Postup u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Přerušete podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 9 $\mu\text{g}/\text{den}$. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 28 $\mu\text{g}/\text{den}$. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 20 mg dexamethasonu^b 1-3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 9 $\mu\text{g}/\text{den}$ nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, přípravek BLINCYTO trvale vysadte. Postup u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Přerušete podávání přípravku BLINCYTO až do odeznění ICANS, potom opět zahajte léčbu přípravkem BLINCYTO dávkou 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$. Pokud se toxicita neopakuje, po 7 dnech zvyšte dávku na 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$. Před opětovným zahájením léčby podejte jako premedikaci až 5 mg/m^2 dexamethasonu^b (maximální dávka 20 mg) 1-3 hodiny před znovuzahájením podávání blinatumomabu. Jestliže se toxicita vyskytla při dávce 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$ nebo když je k úpravě toxicity třeba více než 7 dní, přípravek BLINCYTO trvale vysadte. Postup u všech pacientů: Pokud se vyskytne více než jeden záchvat, přípravek BLINCYTO trvale vysadte.
Stupeň 4	Projevující se příznaky Skóre ICE 0 Nelze provést CAPD* nebo snížená úroveň vědomí^a, buď: • pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo • stupor či kóma, nebo epileptické záchvaty^a, buď: • život ohrožující dlouhotrvající záchvat (> 5 minut), nebo • opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu na výchozí úroveň mezi nimi, nebo motorické nálezy^a: • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, - nebo zvýšený intrakraniální tlak / cerebrální edém^a, se známky/příznaky, jako jsou: • difúzní edém mozku při neurozobrazovacích metodách vyšetření nebo • decerebrační či dekortikační držení těla nebo • paréza VI. kranálního nervu nebo • edém papily nebo Cushingova triáda Postup (k projednání s lékařem) • Přípravek BLINCYTO trvale vysadte • Podávejte dexamethason^b:

Tabulka 4. Doporučení pro léčbu ICANS (pokračování)

Stupeň	
Stupeň 4	Postup (k projednání s lékařem) (pokračování) U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg: Podávejte dexamethason v dávce 8 mg/dávka, 3 dávky/den, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. Alternativně zvažte podání methylprednisolonu 1 000 mg denně intravenózně po dobu 3 dnů; postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. U pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg: Podávejte dexamethason v celkové denní dávce nejméně 0,2-0,4 mg/kg/den, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, a poté postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. Alternativně zvažte podání methylprednisolonu 30 mg/kg/den (maximálně 1 000 mg/den) v rozdělených dávkách intravenózně po dobu 3 dnů; postupně snižujte dávku podle klinické potřeby. • Sledujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty pro další vyšetření a léčbu. • Zvažte použití nesedativních antiepileptických léčivých přípravků (např. levetiracetamu) k profylaxi záchvatů. • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči.

^a Nelze připsat žádné jiné příčině.

^b Všechny odkazy na podávání dexamethasonu jsou dexamethason nebo ekvivalentní léčivé přípravky.

* Skóre mezi 1-8 nemusí představovat nulové poškození, stupeň 1 nebo stupeň 2 ICANS a musí být kombinováno s klinickým posouzením.

4 Poučení pacienta

Během léčby přípravkem BLINCYTO je nezbytné poučit pacienty o následujících skutečnostech.

4.1 Popis neurologických příhod včetně ICANS

- Upozorněte pacienty, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některá z následujících neurologických příhod:
 - Nekontrolované třesy (nebo třes)
 - Zmatenost
 - Poruchy mozkových funkcí (encefalopatie)
 - Potíže s komunikací (afázie) a/nebo psaním (dysgrafie)
 - Záchvat (křeče)
- Poučte pacienty, aby během léčby přípravkem BLINCYTO neřídili ani neobsluhovali těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje, nepracovali v rizikových povoláních nebo se nezapojovali do nebezpečných činností.

4.2 Ujistěte se, že pacient obdržel edukační materiály

- Ujistěte se, že pacienti obdrželi kopii níže uvedených materiálů, a ověřte si, zda nemají nějaké dotazy týkající se jejich obsahu:
 - Příručka pro pacienty a pečovatele
 - Karta pacienta
 - Příbalová informace