

Vigtig information til sygeplejersker om risikominimering

Oplysningerne i denne vejledning er ikke ment som en erstatning for produktresumeeet.

Læs produktresumeeet til blinatumomab sammen med denne vejledning.

Produktresumeeet til blinatumomab er tilgængeligt på webstedet for det Europæiske Lægemiddelagentur under følgende link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto#product-information-section>. og/eller på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Yderligere kopier af blinatumomab's indlægssedlen, produktresumeeet, denne vejledning til sygeplejersker, patientvejledningen og patientkortet kan fås ved at kontakte Amgens medicinske oplysning, på tlf: +45 39 61 75 00 eller på e-mail: medinfo.denmark@amgen.com.

Som en del af markedsføringstilladelsen til blinatumomab i EU er denne vejledning udviklet til sygeplejersker, der varetager pleje af patienter, der behandles med blinatumomab for at give dig yderligere information om **hvordan du minimerer eller forhindrer neurologiske hændelser, herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) i forbindelse med brugen af blinatumomab**

En nettbaseret interaktiv version af denne vejledningen er også tilgængelig på følgende lenke: <https://blincytoguide.com/da>



▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S. Websted: www.meldenbivirkning.dk. E-mail: dkma@dkma.dk

INDHOLDSFORTEGNELSE

1	Oversigt	1
2	Vigtig information om neurologiske hændelser, inklusive ICANS	2
3	Graduering af ICANS og håndtering af toksicitet	2
4	Rådgivning af patienter	8
4.1	Beskrivelse af neurologiske hændelser, inklusive ICANS	8
4.2	Kontrollér, at patienten har fået undervisningsmaterialer	8

1 Oversigt

! For at minimere risikoen for neurologiske hændelser, herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), skal du sørge for, at patienten har modtaget rådgivning ved initiering af behandlingen og **modtager og forstår** indholdet af følgende:

- Vejledning til patienter og omsorgspersoner
- Patientkort
- Indlægsseddel

Det er vigtigt at indberette eventuelle formodede bivirkninger, som dine patienter har oplevet (se anvisninger på side 1).

2 Vigtig information om neurologiske hændelser, inklusive ICANS

- Der er observeret neurologiske hændelser, inklusive ICANS, herunder hændelser med fatalt udfald, under behandling med blinatumomab. Hændelser har omfattet encefalopati, kramper, taleforstyrrelser, bevidsthedsforstyrrelser, konfusion og desorientering samt koordinations- og balanceforstyrrelser.
- Før og under behandlingscyklusserne skal patienterne vurderes for tegn og symptomer på neurologiske hændelser, herunder ICANS (se pkt. 4.4 i produktresuméet til blinatumomab for yderligere oplysninger).
 - o Tegn og symptomer kan omfatte:

– Afasi	– Somnolens	– Forhøjet intrakranielt tryk (ICP)
– Krampeanfald	– Nedsat bevidsthedsniveau	– Cerebralt ødem
– Kognitiv forstyrrelse	– Motoriske fund/motorisk svækkelse	– Dysgrafi
– Svækket hukommelse		
- Det anbefales at gennemføre en neurologisk undersøgelse, herunder immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE)/Cornell-vurdering af pædiatrisk delirium (CAPD), af patienterne, inden behandling med blinatumomab starter, og at patienterne monitoreres klinisk for tegn og symptomer på neurologiske hændelser (f.eks. en skrivetest).

3 Graduering af ICANS og håndtering af toksicitet

Vurdering af graden af ICANS, som rapporteres under behandling med blinatumomab, er baseret på gradsinddelingen fra American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 (Lee et al 2019). Følg trin 1 til 3 nedenfor for at bestemme ICANS-graden og den anbefalede håndtering:

1. Vurder ICE-scoren (immuneffektorcelle-associeret encefalopati)/CAPD-scoren (Cornell-vurdering af pædiatrisk delirium) ud fra patientens alder som følger:
 - a. Brug ICE-vurderingen (tabel 1) til patienter ≥ 12 år
 - b. Brug CAPD-vurdering (tabel 2) til patienter < 12 år eller til patienter ≥ 12 år med forsinket udvikling ved baseline
2. Bestem ICANS-grad:
 - a. Når ICE/CAPD-scoren er beregnet, bruges tabel 3 til at bestemme den samlede ICANS-grad
 - b. Hvis en patient ikke kan vækkes, og ICE- eller CAPD-vurderingen ikke kan udføres, anses det for en ICANS grad 4
 - c. Graden bestemmes af den alvorligste hændelse, som ikke kan henføres til nogen anden årsag
3. Konsultér den behandlende læge vedrørende håndtering af ICANS:
 - a. Når ICANS-graden er bestemt, konsulteres den behandlende læge straks for at beslutte passende blinatumomab-behandlingsforanstaltninger. Se tabel 4 i denne vejledning eller tabel 6 i pkt. 4.2 i produktresuméet til blinatumomab for anbefalinger vedrørende håndtering af ICANS

Tabel 1. Encefalopativurdering for patienter fra 12 år og opefter med ICE-score¹

ICE-score

Orientering: kender år, måned, by, hospital: *4 point*

Navngivning: kan navngive 3 genstande (når der f.eks. peges på et ur, en kuglepen, en knap): *3 point*

Følge kommandoer: evne til at følge simple kommandoer (eksempelvis "Vis mig 2 fingre" eller "Luk øjnene, og ræk tunge"): *1 point*

Skriveevne: evne til at skrive en standardsætning: *1 point*

Opmærksomhed: evne til at tælle baglæns fra 100 i tiere: *1 point*

¹ Gengivet med tilladelse fra Elsevier

Tabel 2. Encefalopativurdering for børn <12 år brug med CAPD²

Svar på følgende spørgsmål som omhandler samspillet med barnet igennem vagten.

Bemærk: For patienter i alderen 1–2 år fungerer kursiv tekst som vejledning til det tilsvarende spørgsmål; for patienter under 1 år, se figur 2 i publikationen Deliriumscreening forankret i barnets udvikling: Cornell-vurderingen for pædiatrisk delirium³

	Aldrig, 4	Sjældent, 3	Nogen gange, 2	Ofte, 1	Altid, 0
1. Har barnet øjenkontakt med sygeplejersken? <i>Holder øjenkontakt. Foretrækker forældre. Ser på den der taler.</i>					
2. Virker barnet bevidst om sine handlinger? <i>Rækker ud eller tager ting, prøver at skifte position, hvis det er muligt - kan barnet forsøge at rejse sig.</i>					
3. Er barnet bevidst om sine omgivelser? <i>Foretrækker primært forældre, dernæst andre familiemedlemmer. Ked af det når de adskilles fra den fortrukne omsorgsgiver. Trøstes af velkendte ting specielt et yndlingstæppe eller bamser.</i>					
4. Udtrykker barnet sine ønsker og behov? <i>Bruger enkelte ord eller tegn.</i>					
	Aldrig, 0	Sjældent, 1	Nogen gange, 2	Ofte, 3	Altid, 4
5. Er barnet uroligt? <i>Er ikke vedvarende rolig.</i>					
6. Er barnet utrøsteligt? <i>Bliver ikke beroliget på sædvanligvis f.eks. sunget for, bliver holdet om, talt til eller læst for.</i>					
7. Er barnet passivt – det vil sige bevæger sig meget lidt når det er vågent? <i>Sparsom eller ingen forsøg på: leg, at sætte sig op, at trække sig op, at kravle eller gå rundt.</i>					
8. I forbindelse med interaktion reagerer barnet langsomt? <i>Kan ikke følge simple opfordringer. Deltager ikke i en dialog med ord eller udtryk.</i>					

² Gengivet med tilladelse fra Cornell University og Elsevier

³ Deliriumscreening forankret i barnets udvikling: Cornell-vurderingen for pædiatrisk delirium-publikationen (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5031084/>)

Tabel 3. ASTCT ICANS-konsensusgraduering⁴

Neurotoksicitets-domæne	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE-score for patienter i alderen ≥ 12 år*	7–9	3–6	0–2	0 (patient kan ikke vækkes og kan ikke udføre ICE)
CAPD-score for patienter i alderen <12 år	1–8	1–8	≥9	Kan ikke gennemføre CAPD
Nedsat bevidstheds-niveau[†]	Vågner spontant	Vågner ved stemmer	Vågner kun ved taktile stimulering	Kan ikke vækkes eller kræver gentagne taktile stimuli for at vågne. Stupor eller koma
Krampeanfald (alle aldre)	Ikke relevant	Ikke relevant	Ethvert klinisk krampeanfald, fokalt eller generaliseret, der forsvinder hurtigt, eller ikke-konvulsive krampeanfald på EEG, som går over efter intervention	Livstruende langvarigt krampeanfald (>5 min.) eller gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem krampeanfaldene
Motoriske fund[‡]	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese
Forhøjet intrakranielt tryk/ cerebralt ødem	Ikke relevant	Ikke relevant	Fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning ^x	Decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, parese i kranienerve VI, papilødem, Cushings triade eller tegn på diffust cerebralt ødem ved neuroscanning

Gengivet med tilladelse fra Elsevier

CAPD= Cornell-vurdering af pædiatrisk delirium

ICANS-graden afgøres af den sværeste hændelse (ICE- eller CAPD-score, bevidsthedsniveau, krampeanfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan henføres til anden årsag. CAPD-baselinescoren skal tages i betragtning, før der henføres til ICANS.

* En patient med en ICE-score på 0 klassificeres som ICANS grad 3, hvis patienten er vågen med global afasi, men en patient med en ICE-score på 0 kan klassificeres som ICANS grad 4, hvis patienten ikke kan vækkes.

[†] Nedsat bevidsthedsniveau må ikke kunne henføres til nogen anden årsag (f.eks. ingen sederende medicin)

[‡] Tremor og myoclonus associeret med immuneffektorcellebehandlinger kan gradueres efter CTCAE v5.0, men de har ingen indflydelse på ICANS-gradueringen.

^x Intrakranielt blødning med eller uden associeret ødem betragtes ikke som neurotoksicitet og medtages ikke i ICANS-gradueringen. Den kan gradueres i henhold til CTCAE v5.0.

Tabel 4. Anbefaling til håndtering af ICANS

Uddrag fra pkt. 4.2 (tabel 6) i produktresumeeet til blinatumomab.

Grad	Symptomer ved debut	Handlinger (aftales med lægen)
Grad 1	ICE-score 7–9 CAPD-score 1–8* eller nedsat bevidsthedsniveau ^a : vågner spontant.	Afbryd blinatumomab, indtil ICANS forsvinder. Ved reinitiering præmedicineres med op til 20 mg dexamethason 1-3 timer før genstart af blinatumomab. Monitorér neurologiske symptomer, og overvej at konsultere en neurolog med henblik på yderligere udredning og håndtering. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (såsom levetiracetam) som anfaldsprofylakse. <i>Handling for patienter ≥ 45 kg:</i> Overvej behandling med dexamethason^b op til 8 mg/dosis med op til 3 doser administreret over 24 timer. <i>Handling for patienter < 45 kg:</i> Overvej behandling med dexamethason^b ved en samlet daglig dosis på op til 0,2 0,4 mg/kg/dag (op til maksimalt 24 mg/dag).
Grad 2	ICE-score 3–6 CAPD-score 1-8* eller nedsat bevidsthedsniveau ^a : vågner ved stemmer.	• Afbryd blinatumomab • Administrer dexamethason^b: <i>For patienter ≥ 45 kg:</i> Administrer dexamethason 8 mg/dosis op til 3 doser/dag (maksimalt 24 mg/dag) i op til 2 dage, eller indtil hændelsen er forsvundet, alt efter hvad der indtræffer først. <i>For patienter < 45 kg:</i> Administrer dexamethason ved en samlet daglig dosis på mindst 0,2 0,4 mg/kg/dag (maksimalt 24 mg/dag) administreret over 3 doser i op til 2 dage, eller indtil hændelsen er forsvundet, alt efter hvad der indtræffer først. • Monitorér neurologiske symptomer, og overvej at konsultere en neurolog og andre speciallæger med henblik på yderligere udredning og håndtering. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (såsom levetiracetam) som anfaldsprofylakse. <i>Handling for patienter ≥ 45 kg:</i> Afbryd blinatumomab, indtil ICANS forsvinder, og genstart derefter blinatumomab med 9 mikrog/dag. Optrap til 28 mikrog/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage. Ved reinitiering præmedicineres der med op til 20 mg dexamethason^b 1-3 timer før genstart af blinatumomab. <i>Handling for patienter < 45 kg:</i> Afbryd blinatumomab, indtil ICANS forsvinder, og genstart derefter blinatumomab med 5 mikrog/m²/dag. Optrap til 15 mikrog/m²/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage. Ved reinitiering præmedicineres med 5 mg/m² dexamethason^b (maksimal dosis på 20 mg) 1-3 timer før genstart af blinatumomab.

Tabel 4. Anbefaling til håndtering af ICANS (fortsættelse)

Grad	Symptomer ved debut	Handlinger (aftales med lægen)
Grad 3	ICE-score 0–2 <i>CAPD</i> ≥ 9 eller nedsat bevidsthedsniveau^a: - vågner kun ved taktil stimulering, - eller krampeanfald^a, enten: - ethvert klinisk krampeanfald, fokalt eller generaliseret, der forsvinder hurtigt, eller - ikke konvulsive anfald på elektroencefalografi (EEG), som går over efter intervention, - eller forhøjet intrakranielt tryk: - fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning^x	- Afbryd blinatumomab - Administrer dexamethason^b: <i>For patienter ≥ 45 kg:</i> Administrer dexamethason 8 mg/dosis som 3 doser/dag (maksimalt 24 mg/dag), indtil hændelsen er svundet til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter som klinisk indiceret. <i>For patienter < 45 kg:</i> Administrer dexamethason ved en samlet daglig dosis på mindst 0,2 0,4 mg/kg/dag (maksimalt 24 mg om dagen), indtil hændelsen er svundet til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter som klinisk indiceret. - Monitorér neurologiske symptomer, og overvej at konsultere en neurolog og andre speciallæger med henblik på yderligere udredning og håndtering. - Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (såsom levetiracetam) som anfaldsprofylakse. - Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling. <i>Handling for patienter ≥ 45 kg:</i> Afbryd blinatumomab, indtil ICANS forsvinder, og genstart derefter blinatumomab med 9 mikrog/dag. Optrap til 28 mikrog/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage. Ved reinitiering præmedicineres der med op til 20 mg dexamethason^b 1-3 timer før genstart af blinatumomab. Seponér blinatumomab permanent, hvis toksiciteten er opstået ved 9 mikrog/dag, eller det tager mere end 7 dage, før toksiciteten svinder. <i>Handling for patienter < 45 kg:</i> Afbryd blinatumomab, indtil ICANS forsvinder, og genstart derefter blinatumomab med 5 mikrog/m²/dag. Optrap til 15 mikrog/m²/dag efter 7 dage, hvis toksiciteten ikke vender tilbage. Ved reinitiering præmedicineres med 5 mg/m² dexamethason^b (maksimalt 20 mg/dag) 1-3 timer før genstart af blinatumomab. Seponér blinatumomab permanent, hvis toksiciteten er opstået ved 5 mikrog/m²/dag, eller det tager mere end 7 dage, før toksiciteten forsvinder. <i>Handling for alle patienter</i> Seponér blinatumomab permanent, hvis der forekommer mere end ét krampeanfald.
Grad 4	ICE-score 0 <i>CAPD kan ikke udføres*</i> eller nedsat bevidsthedsniveau^a, enten: - patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller - stupor eller koma,	- Seponér blinatumomab permanent - Administrer dexamethason^b: <i>For patienter ≥ 45 kg:</i> Administrer dexamethason 8 mg/dosis som 3 doser/dag, eller indtil hændelsen er svundet til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter som klinisk indiceret. Overvej alternativt intravenøs administration af methylprednisolon 1.000 mg om dagen i 3 dage. Nedtrap som klinisk indiceret. <i>For patienter < 45 kg:</i> Administrer dexamethason ved en samlet daglig dosis på mindst 0,2 0,4 mg/kg/dag, indtil hændelsen er svundet til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter som klinisk indiceret. Overvej alternativt intravenøs administration af methylprednisolon 30 mg/kg/dag (maksimalt 1.000 mg/dag) i opdelte doser i 3 dage. Nedtrap som klinisk indiceret.

Tabel 4. Anbefaling til håndtering af ICANS (fortsættelse)

Grad	Symptomer ved debut	Handlinger (aftales med lægen)
Grad 4	eller krampeanfald^a, enten: • livstruende langvarigt krampeanfald (> 5 minutter), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem anfaldene, eller motoriske fund^a: • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese, eller forhøjet intrakranielt tryk / cerebralt ødem^a, med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling eller • parese i kranie-nerve VI eller • papilødem eller • Cushings triade	• Monitorér neurologiske symptomer, og overvej at konsultere en neurolog og andre speciallæger med henblik på yderligere udredning og håndtering. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (såsom levetiracetam) som anfaldsprofylakse. • Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling.

^a Kan ikke henføres til nogen anden årsag.

^b Alle henvisninger til administration af dexamethason er dexamethason eller ækvivalente lægemidler.

* Scorer fra 1-8 kan være tegn på ingen nedsat funktion og ICANS grad 1 eller grad 2 og skal kombineres med klinisk udredning.

4 Rådgivning af patienter

Det er vigtigt at rådgive dine patienter om neurologiske hændelser, inklusive ICANS, under behandling med blinatumomab.

4.1 Beskrivelse af neurologiske hændelser, inklusive ICANS

- Bed patienterne om at ringe til deres læge for straks at bede om akut lægehjælp, hvis de oplever en af følgende neurologiske hændelser:
 - Ukontrolleret rysten (eller tremor)
 - Forvirring
 - Forstyrrelser i hjernefunktion (encefalopati)
 - Problemer med at kommunikere (afasi) og/eller skrive (dysgrafi)
 - Krampeanfald
- Bed patienterne om ikke at køre bil, bruge kraftige maskiner eller deltage i farlige aktiviteter, mens de får blinatumomab.

4.2 Kontrollér, at patienten har fået undervisningsmaterialer

- Sørg for, at patienten har modtaget en kopi af nedenstående dokumenter, og spørg patienten, om denne har spørgsmål til indholdet:
 - Vejledning til patienter og omsorgspersoner
 - Patientkort
 - Indlægsseddel