



Dieses Lehrmaterial enthält wichtige Informationen zur Anwendung von BLINCYTO® und zu den Risiken bezüglich Medikationsfehlern und neurologischen Ereignissen.

Dieses Lehrmaterial wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt, um die sichere und wirksame Anwendung dieses Arzneimittels sowie den angemessenen Umgang mit wichtigen ausgewählten Risiken zu gewährleisten. Deshalb wird empfohlen, dass es vor der Verschreibung und Anwendung des Arzneimittels sorgfältig durchgelesen wird.

Falls Sie Fragen zur Anwendung und zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen von BLINCYTO® haben, können Sie die Fachinformation zu Rate ziehen, die auf der Internetseite von Amgen verfügbar ist: arzneimittelinform.amgen.de



Dieser Leitfaden wurde als Teil eines Risikomanagement-Plans (RMP) für Verschreiber erstellt, die an der Versorgung von Patienten, die mit BLINCYTO® behandelt werden, beteiligt sind. Es soll Ihnen weitere Informationen über einige der Risiken (neurologische Ereignisse und Medikationsfehler), die mit der Anwendung von BLINCYTO® in Zusammenhang stehen, zur Verfügung stellen.

Was ist BLINCYTO®?

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19, welches auf der Oberfläche von Zellen, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird, bindet. Es ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Es ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.

Übersicht über die BLINCYTO®-Behandlung

Patienten erhalten BLINCYTO® als intravenöse Dauerinfusion.

- Eine Hospitalisierung wird empfohlen bei Beginn der Behandlung für mindestens
 - die ersten 9 Tage des ersten Zyklus,
 - die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus.
- Die Überwachung durch medizinisches Fachpersonal oder eine Hospitalisierung wird für den Beginn aller weiteren Zyklen und die Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) für alle nachfolgenden Zyklen empfohlen.
- Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des Zentralnervensystems (ZNS, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) wird eine Hospitalisierung für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird eine Hospitalisierung für mindestens 2 Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit von BLINCYTO® im ersten Zyklus basieren. Da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden, ist Vorsicht geboten.

Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion mit BLINCYTO® über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt. Patienten können 2 Behandlungszyklen erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten.

Die empfohlene tägliche Dosis hängt vom Patientengewicht ab. Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis und für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet. Bei erwachsenen Patienten sollte Dexamethason 20 mg intravenös 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO®-Therapie angewendet werden.

Bei pädiatrischen Patienten sollte Dexamethason 10 mg/m² (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös 6 bis 12 Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO®-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollte Dexamethason 5 mg/m² oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO®-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung

Patientengewicht	Zyklus 1		Nachfolgende Zyklen		
	Tage 1–7	Tage 8–28	Tage 29–42	Tage 1–28	Tage 29–42
45 kg oder mehr (Festdosis)	9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungsfreies Intervall	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)	5 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 9 µg/Tag nicht überschreiten)	15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)		15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)	

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeglichen Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe letzte Seite dieser Information.

Die Patienten erhalten eine intravenöse Dauerinfusion mit BLINCYTO®. Besprechen Sie die Infusionsdauer mit Ihren Patienten, da die Häufigkeit der Beutelwechsel gewählt werden kann. Jedoch ändert sich dadurch nicht die therapeutische Zieldosierung von anzuwendendem BLINCYTO®.

geplante Häufigkeit der Beutelwechsel	Infusionsrate
alle 24 Stunden	10 ml/h
alle 48 Stunden	5 ml/h
alle 72 Stunden	3,3 ml/h
alle 96 Stunden	2,5 ml/h

Dosisanpassung

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO®-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung* der Fachinformation): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einem unerwünschten Ereignis nicht länger als 7 Tage andauert, ist dieser Zyklus bis zum Erreichen von insgesamt 28 Infusionstagen, einschließlich der Tage vor und nach der Unterbrechung dieses Zyklus, fortzusetzen. Wenn eine Unterbrechung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses länger als 7 Tage andauert, ist mit einem neuen Zyklus zu beginnen. Falls die Toxizität nicht innerhalb von 14 Tagen abklingt, ist die BLINCYTO®-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer in den Fällen, die in der Fachinformation beschrieben sind (für Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2 *Dosierung und Art der Anwendung*).

Risiken von Medikationsfehlern und neurologischen Ereignissen

Die folgenden Maßnahmen sollten zur Vermeidung oder Minimierung des Risikos von Medikationsfehlern und neurologischen Ereignissen ergriffen werden.

Medikationsfehler

Medikationsfehler sind unbeabsichtigte Fehler bei der Verschreibung, Abgabe oder Anwendung eines Arzneimittels durch medizinisches Fachpersonal oder Patienten.

In der klinischen Phase III-Studie (n = 267) wurden Medikationsfehler bei 4,5 % der Patienten beobachtet.

Bitte empfehlen Sie Ihren Patienten Folgendes, um das Risiko für Medikationsfehler zu minimieren:

- die Pumpe nicht zu entriegeln.
- nicht zu versuchen, die Pumpe zu reparieren, sollte die Pumpe zu irgendeinem Zeitpunkt nicht korrekt funktionieren (z. B. Auslösen des Alarms), sondern umgehend Sie oder das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren.
- nicht absichtlich die Einstellungen der Pumpe zu ändern (außer dem Stoppen der Pumpe im Notfall).

Zusätzlich können Sie helfen, indem Sie alle Medikationsfehler, die Sie oder Ihre Patienten entdeckt oder erlebt haben melden (siehe letzte Seite dieser Information).

Neurologische Ereignisse

In der klinischen Phase III-Studie (n = 267) und der einarmigen klinischen Phase II-Studie (n = 189) traten bei ca. 66 % der Patienten neurologische Ereignisse auf. Die am häufigsten berichteten unerwünschten neurologischen Reaktionen (≥ 10 % der Patienten) waren Kopfschmerzen und Tremor. Einige andere häufige unerwünschte neurologische Reaktionen (≥ 1 % und < 10 %) schlossen Schwindel, Somnolenz, Hypästhesie, Enzephalopathie, Aphasie, Parästhesie, Krämpfe, kognitive Störung, Ataxie und Gedächtnisstörungen ein. Schwerwiegende bzw. vom Grad ≥ 3 neurologische Ereignisse traten bei ca. 11,6 % bzw. 12,1 % der Patienten auf, wobei die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit waren. Die Mehrheit der neurologischen Ereignisse (80,5 %) war klinisch reversibel und nach Unterbrechung der BLINCYTO®-Behandlung abgeklungen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses lag innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung. Ein Fall einer Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang wurde in einer früheren klinischen einarmigen Phase II-Studie berichtet. Siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen* der Fachinformation unter *Neurologische Ereignisse* zum klinischen Management von neurologischen Ereignissen.

Ältere Patienten sind möglicherweise anfälliger für schwerwiegende neurologische Ereignisse wie kognitive Störungen, Enzephalopathie und Verwirrtheit. Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte an neurologischen Anzeichen und Symptomen können häufiger neurologische Ereignisse (wie Tremor, Schwindel, Verwirrtheit, Enzephalopathie und Ataxie) haben, wenn Sie mit BLINCYTO® behandelt wurden. Bei diesen Patienten lag die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten neurologischen Ereignisses innerhalb des ersten Behandlungszyklus.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO® bei Patienten mit nachgewiesener, aktiver ALL im Zentralnervensystem (ZNS) oder im Liquor (*cerebrospinal fluid*, CSF). Erwägen Sie die Behandlung dieser Patienten nach Beseitigung der Blasten im Liquor mit einer ZNS-gängigen Therapie (wie z. B. intrathekale Chemotherapie).

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Vorliegen von klinisch relevanten Störungen des Zentralnervensystems oder in der Vorgeschichte. Da diese ein höheres Risiko für neurologische Ereignisse (d. h. Tremor, Schwindel, Verwirrtheit, Enzephalopathie und Ataxie) haben können, ist besondere Vorsicht geboten.

Untersuchen Sie die Patienten vor und während des Behandlungszyklus auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse (z. B. Verwirrtheit, Desorientierung, Schwindel, Tremor, Krämpfe). Ziehen Sie zur Überwachung auf neurologische Ereignisse während der BLINCYTO®-Behandlung die regelmäßige Durchführung eines Schreibtests zur Unterstützung in Erwägung.

Erwägen Sie im Falle von Krämpfen die Anwendung eines geeigneten Antikonvulsivums.

Erwägen Sie im Falle von neurologischen Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 die temporäre Unterbrechung oder die Beendigung der BLINCYTO®-Infusion. Siehe untenstehende Tabelle.

Neurologische Toxizität	Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg
Krampfanfälle	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
Grad 3	BLINCYTO® für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Dann Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Wenn die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 5 µg/m ² /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m ² /Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.

Es ist sehr wichtig, die Patienten bezüglich möglicher neurologischer Ereignisse über Folgendes aufzuklären:

- Nicht Auto zu fahren, schwere Maschinen zu bedienen oder sich an gefährlichen Aktivitäten zu beteiligen, während sie BLINCYTO® erhalten.
- Sie zu kontaktieren, sobald sie neurologische Symptome entwickeln.

Es wird eine Beobachtungsstudie in ausgewählten Ländern innerhalb Europas durchgeführt, um Daten zur Anwendung von BLINCYTO® in der Praxis zu erheben. Das primäre Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung des Sicherheitsprofils von BLINCYTO® in der routinemäßigen klinischen Anwendung, einschließlich der Medikationsfehler. Zusätzlich wird eine Patientenbefragung bei Patienten und Pflegepersonen durchgeführt, um den Kenntnisstand über die Möglichkeit des Auftretens neurologischer Ereignisse und Medikationsfehler zu erfassen und abzufragen, ob ihnen das BLINCYTO®-Lehrmaterial für Patienten bekannt ist.

Bitte informieren Sie Ihre Patienten über diese Projekte und ermutigen Sie diese, daran teilzunehmen.

In klinischen Studien bei erwachsenen ALL-Patienten, die mit BLINCYTO® behandelt wurden, wurden weniger als 3 % positiv auf Anti-Blinatumomab-Antikörper getestet. Sechs dieser Patienten hatten Anti-Blinatumomab-Antikörper mit neutralisierender Aktivität *in vitro*. In klinischen Studien mit Blinatumomab behandelten pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL wurden keine Antikörper gegen Blinatumomab nachgewiesen.

Kontaktieren Sie den Zulassungsinhaber zur Erörterung einer Antikörperbestimmung, wenn Sie bei klinischen Auffälligkeiten einen Zusammenhang mit einer möglichen Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab vermuten (Kontaktinformationen siehe letzte Seite unten).

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Tel: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de, Website: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html> oder

AMGEN GmbH, Abteilung für Arzneimittelsicherheit, Riesstr. 24, 80992 München, Tel: 0800-26436-58, Fax: 0800-26436-51, E-Mail: eudemicalsafety@amgen.de

