

Edukační materiály

ABECMA
IDEKABTAGENE VIKLEUCEL

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

OBSAH

SEZNAM TABULEK2

SEZNAM ZKRATEK2

1. DALŠÍ OPATŘENÍ K MINIMALIZACI RIZIK.....3

2. DŮLEŽITÉ BODY, KTERÉ JE TŘEBA ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM PŘÍPRAVKU ABECMA3

3. PŘÍPRAVA K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA3

 3.1 Pokyny pro rozmrazení.....3

4. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA.....4

5. BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S PŘÍPRAVKEM ABECMA4

6. SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ (CRS)4

 6.1 Klinický obraz syndromu uvolnění cytokinů4

 6.2 Léčba syndromu uvolnění cytokinů4

7. NEUROLOGICKÁ TOXICITA VČETNĚ ICANS5

 7.1 Klinický obraz neurologické toxicity.....5

 7.2 Léčba neurologické toxicity včetně ICANS.....5

8. PORADENSTVÍ PACIENTŮM8

9. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY8

10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ8

11. KONTAKTNÍ ÚDAJE SPOLEČNOSTI.....8

12. REFERENCE.....8

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Určení stupně CRS a pokyny k jeho léčbě5

Tabulka 2: Klasifikace a léčba neurologické toxicity včetně ICANS6

Tabulka 3: Hodnocení ICE7

SEZNAM ZKRATEK	
BCMA	<i>B-cell maturation antigen</i> (antigen maturace B buněk)
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i> (chimérický antigenový receptor)
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (syndrom uvolnění cytokinů)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (běžná terminologie pro kritéria nežádoucích událostí)
CVVHD	<i>Continuous veno-venous haemodialysis</i> (kontinuální veno-venózní hemodialýza)
EEG	Elektroencefalogram
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Evropská agentura pro léčivé přípravky)
FiO ₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i> (frakce vdechovaného kyslíku)
HCP	<i>Healthcare professional</i> (zdravotnický pracovník)
ICANS	<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> (neurotoxita spojená s imunitními efektorovými buňkami)
ICE	<i>Immune effector cell-associated encephalopathy</i> (encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami)
ICP	<i>Intracranial pressure</i> (intrakraniální tlak)
i.v.	<i>Intravenous</i> (intravenózní)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (souhrn údajů o přípravku)

1. DALŠÍ OPATŘENÍ K MINIMALIZACI RIZIK

Tato vzdělávací příručka je součástí dalších opatření ke snížení rizika pro přípravku Abecma a obsahuje informace týkající se vybraných nežádoucích účinků spojených s přípravkem Abecma, jako jsou syndrom uvolnění cytokinů (CRS), neurologické toxicity včetně neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) a sekundární malignity z T buněk. Toto však nejsou všechny možné nežádoucí účinky přípravku Abecma. Další informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku Abecma.

Nemocnice a jejich přidružená centra mohou aplikovat přípravek Abecma pouze tehdy, pokud jsou kvalifikováni v souladu se stanoveným programem kontrolované distribuce tím, že:

- Zajistí okamžitý přístup k jedné dávce tocilizumabu na pacienta před infuzí Abecma. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku uvedenému v katalogu nedostatků EMA, musí být na místě dostupná vhodná alternativní opatření k léčbě CRS.
- Zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci (HCP) zapojení do léčby pacienta absolvovali vzdělávací program.
- Zdravotničtí pracovníci, kteří mohou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Abecma pacientovi, musí dokončit vzdělávací program tím, že jim budou poskytnuty informace v souladu se stanoveným vzdělávacím programem pro HCP (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).

2. DŮLEŽITÉ BODY, KTERÉ JE TŘEBA ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM PŘÍPRAVKU ABECMA

Aby se snížila rizika spojená s léčbou Abecma, musí centra pro léčbu CAR T splňovat všechny požadavky a opatření ke snížení rizika, jak je uvedeno v této příručce pro zdravotnické pracovníky, před objednáním tohoto léčivého přípravku.

Přípravek Abecma musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru.

Nemocnice a jejich přidružená střediska musí zajistit, že bude před infuzí na pracovišti k dispozici pro okamžité použití jedna dávka tocilizumabu (pro použití v případě CRS) a musí mít přístup k další dávce tocilizumabu do 8 hodin od každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu nedostatku uvedeného v katalogu nedostatků léčivých přípravků EMA, musí být místo tocilizumabu na pracovišti před infuzí dostupná vhodná alternativní léčba CRS.

Společnost Bristol Myers Squibb jakožto držitel registračního rozhodnutí přípravku Abecma má povinnost zajistit poskytnutí této příručky všem příslušným zdravotnickým pracovníkům v daném léčebném centru. Tato odpovědnost je smluvně zajištěna tak, že léčebné centrum stanoví osobu odpovědnou za minimalizaci rizik, která bude náležitě proškolená zástupcem společnosti Bristol Myers Squibb a budou jí poskytnuty příslušné edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a potřebný počet karet pro pacienty. Tato odpovědná osoba dále zajistí proškolení příslušných zdravotnických pracovníků, poskytnutí edukačních materiálů těmto pracovníkům a implementaci souboru risk-minimalizačních opatření v daném centru.

3. PŘÍPRAVA K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA

Přípravek Abecma by měl být přepravován v léčebném centru v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách. Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Abecma musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Před podáním infuze přípravku Abecma je nutné potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na kazetě (kazetách), infuzním vaku (infuzních vacích) a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) přípravku Abecma. Infuzní vak s přípravkem Abecma nesmí být vyjmut z kazety, pokud informace na štítku pacienta neodpovídají údajům léčeného pacienta. V případě jakýchkoli nesrovnalostí mezi štítky a identifikačními údaji pacienta je nutné okamžitě kontaktovat společnost Bristol Myers Squibb na tel. č.: 800 050 013 anebo 221 016 173.

Pokud jste k léčbě obdrželi více než jeden infuzní vak, rozmrazujte vždy jen jeden infuzní vak. Načasování rozmrazení přípravku Abecma a infuze je nutno koordinovat. Začátek podávání infuze je nutné předem potvrdit a upravit dle rozmrazení, aby byl přípravek Abecma k dispozici pro podání infuze, jakmile bude pacient připraven.

3.1 Pokyny pro rozmrazení

- Vyjměte infuzní vak s přípravkem Abecma z kazety a před rozmrazením prohlédněte infuzní vak, zda nebyla narušena jeho celistvost, například zda neobsahuje nějaké praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a vak je nutné zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.
- Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.
- Přípravek Abecma rozmrazujte při teplotě přibližně 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nebude v infuzním vaku žádný viditelný led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily viditelné shluky buněčného materiálu. Malé shluky buněčného materiálu však lze očekávat.
- Před infuzí přípravek Abecma nepromývejte, neodstřeďujte ani neresuspendujte v novém médiu.
- Každý vak musí být podán během jedné hodiny od zahájení rozmrazování. Po rozmrazení je nutné objem přípravku určeného k infuzi uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).
- Přípravek NESMÍ být po rozmrazení znovu zamrazen.

Pro úplné pokyny k podání přípravku Abecma po rozmrazení si prosím přečtěte kompletní SmPC.

4. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA

Pacienti by měli být monitorováni prvních 10 dnů po infuzi v kvalifikovaném léčebném centru na příznaky a symptomy možného CRS, neurologických událostí a jiných toxicit.

Po prvních 10 dnech po infuzi by měl být pacient monitorován podle uvážení lékaře.

Pacienti by měli být instruováni, aby zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) kvalifikovaného léčebného centra po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi.

Pacienty je nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity.

Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT) udržuje registr pro dlouhodobé sledování pacientů, kteří dostali přípravek Abecma. Zdravotnickí pracovníci by měli své pacienty informovat o důležitosti tohoto registru a měli by vyzvat své pacienty k registraci do tohoto registru po léčbě přípravkem Abecma pro dlouhodobé sledování bezpečnosti a účinnosti po dobu až 15 let po infuzi.

5. BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S PŘÍPRAVKEM ABECMA

Po infuzi přípravku Abecma se může objevit syndrom uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Téměř všichni pacienti prodělali určitý stupeň CRS. Při prvních známkách CRS by měla být nasazena podpůrná léčba, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy. Pacienti, kteří prodělají CRS, by měli být pečlivě sledováni z hlediska funkce srdce a orgánů až do vymizení příznaků. U závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit monitorování na jednotce intenzivní péče a podpůrnou léčbu.

Po léčbě přípravkem Abecma se objevila neurologická toxicita, jako je afázie, encefalopatie a syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), která může být závažná nebo život ohrožující. Neurologická toxicita se může objevit současně s CRS, po vyřešení CRS nebo bez CRS. Sledujte neurologické příhody po léčbě přípravkem Abecma. Podle potřeby poskytněte podpůrnou péči anebo kortikosteroidy. V případě závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit je třeba zajistit podpůrnou léčbu na úrovni jednotky intenzivní péče.

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Abecma, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce. Pacienty je proto nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity. Pokud se objeví sekundární malignita T-lymfocytového původu, je nutné kontaktovat společnost Bristol Myers Squibb a vyžádat si pokyny k odběru vzorků pacienta na testování.

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou přípravkem Abecma by měla být infuze odložena až o 7 dní, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- Nevyřešené závažné nežádoucí příhody (zejména plicní příhody, srdeční příhody nebo hypotenze), včetně těch po předchozích chemoterapiích
- Aktivní infekce nebo zánětlivé poruchy (včetně pneumonitidy, myokarditidy nebo hepatitidy)
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli

6. SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ (CRS)

6.1 Klinický obraz syndromu uvolnění cytokinů

Po infuzi přípravku Abecma byl zaznamenán CRS (syndrom uvolnění cytokinů), včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí.

CRS je neantigenově specifická toxicita, ke které dochází v důsledku vysoké úrovně imunitní aktivity v důsledku mechanismu účinku přípravku Abecma.¹

Klinické příznaky a závažnost CRS jsou velmi variabilní, od mírných příznaků podobných chřipce až po multiorgánové selhání. Horečka je charakteristickým znakem CRS.

Řešení může být komplikováno souběžnými potížemi.

U závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit monitorování na jednotce intenzivní péče a podpůrnou léčbu.

6.2 Léčba syndromu uvolnění cytokinů

- Prvních 10 dní po infuzi sledujte u pacientů známky a příznaky CRS. Po prvních 10 dnech po infuzi by měl být pacient monitorován podle uvážení lékaře.
- Poučte pacienty, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS.
- Identifikujte CRS na základě klinického obrazu. Vyhodnoťte a řešte další příčiny horečky, hypoxie a hypotenze.
- Při prvních známkách CRS by měla být nasazena podpůrná léčba, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy, podle doporučení uvedených v *Tabulce 1*.
- Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu nedostatku uvedeného v katalogu nedostatkových léčivých přípravků EMA, musí mít léčebné centrum přístup k jiným vhodným alternativám léčby CRS, namísto tocilizumabu.
- Po podání tocilizumabu a kortikosteroidů mohou CAR-T lymfocyty obsažené v přípravku Abecma pokračovat v expanzi a přetrvávat.
- Pacienti, kteří prodělají CRS, by měli být pečlivě monitorováni z hlediska možné kardiální a orgánové toxicity až do vymizení příznaků.
- U závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit monitorování na jednotce intenzivní péče a podpůrnou léčbu.
- Pokud existuje podezření na souběžnou neurologickou toxicitu během CRS, měla by být neurologická toxicita léčena dle doporučení v *Tabulce 2* a měl by být použit agresivnější přístup ze dvou postupů uvedených v *Tabulce 1* a *Tabulce 2*.

- Doporučuje se dřívější eskalace (tj. vyšší dávka kortikosteroidů, alternativní anticytokiny, anti-T buněčné terapie) u pacientů s refrakterním CRS do 72 hodin po infuzi přípravkem Abecma, charakterizovaným přetrvávající horečkou, orgánovou toxicitou (např. hypoxie, hypotenze) anebo hemofagocytyující lymfohistiocytózou/syndromem aktivace makrofágů, jehož stupeň se během 12 hodin od první linie intervencí nezlepšil.

Tabulka 1: Určení stupně CRS a pokyny k jeho léčbě		
Stupeň CRS ¹	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 1: Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	Pokud k nástupu dojde 72 a více hodin po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou péčí, zvažte i.v. podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	
Stupeň 2: Příznaky vyžadují a reagují na střední intervenci. Potřeba kyslíku nižší než 40 % FiO ₂ nebo hypotenze odpovídající na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita 2. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Zvažte i.v. podání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin.
Stupeň 3: Příznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci. Horečka, potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku jednoho vazopresoru nebo podání více vazopresorů nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo elevace transamináz 4. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Podávejte dexamethason (např. 10 mg i.v. každých 12 hodin).
Při 2. a 3. stupni: Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumabu a zvýšte dávku a frekvenci podávání dexamethasonu (20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin). Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin nebo bude pokračovat rychlá progresse, přejděte na methylprednisolon v dávce 2 mg/kg následované dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně. Pokud byla zahájena léčba steroidy, pokračujte v podávání steroidů alespoň 3 dávky a poté postupně snižujte po dobu maximálně 7 dní. Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky.		
Stupeň 4: Život ohrožující příznaky. Požadavky na podporu ventilátorem, CVVHD nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou elevace transamináz).	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.
Pro 4. stupeň: Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní anticytokiny. Nepřesáhněte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo celkem 4 dávky. Pokud nedojde k žádnému zlepšení během 24 hodin, zvažte podání methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dávku dle klinické indikace) nebo léčby protilátkami proti T-lymfocytům, jako je cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m ² nebo jiné.		

7. NEUROLOGICKÁ TOXICITA VČETNĚ ICANS

7.1 Klinický obraz neurologické toxicity

Po léčbě přípravkem Abecma se objevily neurologické toxicity, jako je afázie, encefalopatie a syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), která může být závažná nebo život ohrožující. Byl také hlášen parkinsonismus 3. stupně s opožděným nástupem. Neurologické toxicity se mohou objevit současně s CRS, po vymizení CRS nebo bez přítomnosti CRS.

7.2 Léčba neurologické toxicity včetně ICANS

- U pacientů je nutné po dobu prvních 10 dní po podání infuze přípravku Abecma ve zdravotnickém zařízení sledovat možné známky a příznaky neurologické toxicity. Po uplynutí prvních 10 dní po infuzi je nutné pacienta sledovat dle uvážení lékaře.
- Poučte pacienty, aby zůstali v blízkosti kvalifikovaného léčebného centra (do 2 hodin cesty) po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi a aby v případě jakéhokoli výskytu neurologických známek a příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.
- U závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit zajistěte podpůrnou léčbu na úrovni jednotky intenzivní péče.
- Při podezření na neurologickou toxicitu se řiďte podle doporučení v *Tabulce 2*.
- Pokud během neurologické toxicity existuje podezření na souběžný CRS, je nutné zahájit léčbu v souladu s doporučeními v *Tabulce 1* a použít agresivnější intervenci pro tyto dvě reakce uvedené v *Tabulce 1* a *Tabulce 2*.

Tabulka 2: Klasifikace a léčba neurologické toxicity včetně ICANS	
Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Kortikosteroidy a antikonvulziva
Stupeň 1 Lehká nebo asymptomatická. Skóre ICE 7–9 ^b nebo Snížený stupeň vědomí ^c , spontánní probuzení.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Pokud se objeví 72 a více hodin po infuzi, pacienta sledujte. Pokud k nástupu dojde do 72 hodin po infuzi a příznaky nejsou kontrolovány samotnou podpůrnou léčbou, zvažte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin po dobu 2 až 3 dnů.
Stupeň 2 Středně těžká. Skóre ICE 3–6 ^b nebo Snížený stupeň vědomí ^c , probuzení hlasem.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 hodin po dobu 2 až 3 dnů nebo déle v případě přetrvávajících příznaků. Zvažte postupné snižování dávky u celkové expozice steroidů delší než 3 dny. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 2. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zvýšte dávku anebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin.
Stupeň 3 Těžká nebo zdravotně významná, ale nikoli bezprostředně život ohrožující; hospitalizace nebo prodloužení; zneschopňující. Skóre ICE 0–2 ^b <i>pokud je skóre ICE 0, ale pacient je probuzený (např. při vědomí s celkovou afázií) a je schopen provést vyšetření.</i> nebo Snížený stupeň vědomí ^c , probuzení pouze po taktilním stimulu. Nebo epileptické záchvaty ^c , buď: • jakékoli klinické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na EEG, které vymizí po intervenci. Nebo zvýšené ICP ^c : fokální/lokální edém na neuroobrazování.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 až 20 mg každých 8 až 12 hodin. Steroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 3. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zintenzivněte léčbu přechodem na methylprednisolon (nasyčovací dávka 2 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně; postupně snižujte během 7 dní). V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m ² .

^a Stupně podle kritérií NCI CTCAE nebo podle společnosti ASTCT / ICANS

^b Je-li možné pacienta probudit a provést u něj hodnocení ICE, použijte **Tabulku 3**. Není-li pacienta možné vzbudit a provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů.

^c Nelze připsat jakékoli jiné příčině.

Tabulka 2: Klasifikace a léčba neurologické toxicity včetně ICANS	
Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Kortikosteroidy a antikonvulziva
Stupeň 4 Život ohrožující. Skóre ICE^b 0 nebo Snížený stupeň vědomí^c, buď: - pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo - stupor či kóma. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: - život ohrožující prolongované záchvaty (> 5 minut), nebo - opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi. Nebo motorické nálezy^c: - hluboká fokální motorická slabost jako hemiparéza nebo paraparéza. Nebo zvýšené ICP / cerebrální edém^c se známkami/ symptomy jako: - difúzní cerebrální edém při neurozobrazovacím vyšetření nebo, - decerebrační nebo dekortikační poloha nebo, - obrna VI. kraniálního nervu nebo, - edém papily nebo, - Cushingova triáda.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Zahajte podávání dexamethasonu v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po 24 hodinách nedojde k žádnému zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace). Zvažte podání cyklofosfamidu v dávce 1,5 g/m². V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m².

Tabulka 3: Hodnocení ICE		
Hodnocení ICE		Počet bodů
Orientace	Je-li orientován v roce, měsíci, městě, nemocnici	4
Názvy	Pojmenuje-li 3 předměty, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík	3
Schopnost plnit pokyny	Schopnost plnit pokyny (např. „ukažte mi dva prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“)	1
Psaní	Schopnost napsat běžnou větu	1
Pozornost	Počítat pozpátku od 100 po deseti	1

8. PORADENSTVÍ PACIENTŮM

Informujte pacienta, aby si přečetl příbalovou informaci.

Poučte pacienty o rizicích CRS, neurologické toxicity včetně ICANS a sekundárních malignit z T-lymfocytů a požádejte je, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, pokud se u nich objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- Horečka, zimnice, obtížné dýchání, závratě nebo točení hlavy, nevolnost, bolesti hlavy, rychlý tep, únava, nízký krevní tlak – což mohou být příznaky CRS, který může být závažný a potenciálně fatální.
- Zmatenost, potíže s pamětí, potíže s mluvením nebo zpomalená řeč, potíže s porozuměním řeči, ztráta rovnováhy nebo koordinace, dezorientace, zhoršená bdělost (snížené vědomí) nebo nadměrná ospalost, ztráta vědomí, blouznění, záchvaty – což mohou být příznaky ICANS.
- Třes nebo slabost se ztrátou hybnosti na jedné straně těla, zpomalené pohyby, ztuhlost – což mohou být příznaky parkinsonismu.

Doporučte pacientům, aby se obrátili na lékaře, pokud se u nich objeví zduření lymfatických uzlin nebo změny na kůži, například nové vyrážky nebo bulky, které mohou být příznakem nového typu rakoviny.

Před podáním infuze, nebo nejpozději při propuštění, předejte každému pacientovi kartu pacienta a poučte jej o následujícím:

- Symptomy, které je třeba sledovat, jsou uvedeny také na patientské kartě.
- Kartu pacienta musí pacient nosit neustále u sebe a vždy ji ukázat lékaři nebo sestře při návštěvě zdravotnického zařízení.
- Číslo šarže a kontaktní údaje na lékaře budou vyplněny na kartě pacienta lékařem, který podává přípravek Abecma.

Informujte pacienty o nutnosti:

- Zůstat v blízkosti (do 2 hodin cesty) léčebného centra po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi.
- Nejméně 8 týdnů po infuzi přípravku Abecma nebo minimálně do odeznění příznaků neurologické toxicity neřídít ani neobsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje.

9. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout sekundární malignity. Pacienty je proto nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity.

Po léčbě hematologických malignit T-lymfocytů s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Abecma, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocytů s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA.

Pokud je identifikováno sekundární zhoubné bujení, které má původ v T-lymfocytech, nebo pokud existuje podezření, že je v příčinné souvislosti s léčbou přípravkem Abecma, je možno kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků nádoru pro bezplatné testování transgenů. Bude požadován vzorek nádorové tkáně k testování přítomnosti transgenu Abecma.

Pokud jsou v nádorové biopsii detekovány hladiny transgenu Abecma pomocí in situ hybridizace a naznačují maligní transformaci v důsledku inserční onkogeneze, bude provedena analýza místa inserce k identifikaci umístění transgenu a klonality inserce.

Pokud se po léčbě přípravkem Abecma vyskytne sekundární malignita T-buněčného původu, je nutné kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků nádorové tkáně na testování. Kontaktujte, prosím, v takovém případě oddělení medicínských informací na e-mail: medinfo.czech@bms.com nebo na telefon: 221 016 173. Výsledky testu Vám mohou být poskytnuty na vyžádání.

10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Hlášení nežádoucích účinků po podání přípravku Abecma je důležité a umožňuje kontinuální sledování poměru přínosů a rizik této terapie.

Prosíme zdravotnické pracovníky, aby hlásili nežádoucí účinky, které se vyskytly během používání přípravku Abecma.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv najdete na: <https://nezadouciucinky.sukl.cz/>.

Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Informaci o nežádoucích účincích můžete nahlásit také společnosti Bristol Myers Squibb na e-mail: medinfo.czech@bms.com nebo na telefon: 221 016 173.

11. KONTAKTNÍ ÚDAJE SPOLEČNOSTI

Pro informace o vzdělávacím materiálu pro zdravotnické pracovníky a pacienty nebo pokud máte nějaké otázky kontaktujte oddělení medicínských informací e-mailem (medinfo.czech@bms.com) nebo telefonicky na čísle: 221 016 173.

12. REFERENCE

¹Lee DW, Gardner R, Porter DL a kol. Současné koncepty v diagnostice a léčbě syndromu uvolnění cytokinů. Blood 2014;124(2):188-95. Errata in Blood: 2015;126(8):1048. a Blood 2016;128(11):1533.