

BREYANZI

LISOCABTAGENE MARALEUCEL

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 TABULEK.....2

SEZNAM ZKRATEK.....2

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

2. DŮLEŽITÉ BODY, KTERÉ JE TŘEBA ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM BREYANZI3

3. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ BREYANZI3

4. BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S BREYANZI3

5. CYTOKINE RELEASE SYNDROME (SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ)4

 5.1 Známký a příznaky syndromu uvolnění cytokinů4

 5.2 Léčba syndromu uvolnění cytokinů4

6. NEUROLOGICKÁ TOXICITA VČETNĚ ICANS.....5

 6.1 Známký a příznaky neurologické toxicity.....5

 6.2 Klasifikace neurotoxicity5

 6.3 Léčba neurologické toxicity5

7. PORADENSTVÍ PACIENTŮM8

8. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY8

9. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ8

10. KONTAKTNÍ ÚDAJE SPOLEČNOSTI8

11. REFERENCE8

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Hodnocení syndromu uvolnění cytokinů a pokyny pro jeho léčbu4

Tabulka 2: CTCAE verze 4.03 Hodnocení jednotlivých neurologických příznaků neurologické toxicity používané k určení celkového stupně neurologické toxicity kromě ICANS5

Tabulka 3: ICANS – stupně toxicity a pokyny k její léčbě6

Tabulka 4: Hodnocení ICE.....7

SEZNAM ZKRATEK

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americká společnost pro transplantaci a buněčnou terapii)
ADL	Activities of daily living (aktivity denního života)
CAR	Chimeric antigen receptor (chimérický antigenový receptor)
CRS	Cytokine release syndrome (syndrom uvolnění cytokinů)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (běžná terminologie pro kritéria nežádoucích událostí)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně)
EEG	Elektroencefalogram
EMA	European Medicines Agency (Evropská léková agentura)
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen (frakce vdechovaného kyslíku)
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ICE	Immune effector cell-associated encephalopathy (encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami)
ICP	Intracranial pressure (intrakraniální tlak)
i.v.	Intravenously (intravenózně)
NA	not applicable (neuvádí se)
NCI	National Cancer Institute (Národní institut pro rakovinu)
SmPC	Summary of Product Characteristics (souhrn údajů o přípravku)

1. DALŠÍ OPATŘENÍ K MINIMALIZACI RIZIK

Tato edukační příručka je součástí dalších opatření ke snížení rizik pro přípravku Breyanzi a obsahuje informace týkající se zejména dvou vybraných možných nežádoucích účinků spojených s Breyanzi, tj. syndromu uvolnění cytokinů (CRS), neurologických toxicit včetně syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) a sekundárních malignit T-buněčného původu. Toto však nejsou všechny možné nežádoucí účinky přípravku Breyanzi. Další informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku Breyanzi.

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

- Zajistí okamžitý přístup k jedné dávce tocilizumabu na pacienta před infuzí Breyanzi. Léčebné centrum 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 nedostatkových léčivých přípravků EMA, musí být místo tocilizumabu dostupná vhodná alternativní opatření k léčbě CRS.
- Zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci zapojení do léčby pacienta absolvovali vzdělávací program.
- Zdravotničtí pracovníci, kteří mohou předepisovat, vydávat a podávat Breyanzi pacientovi, musí dokončit vzdělávací program tím, že jim budou poskytnuty informace v souladu se stanoveným vzdělávacím programem pro zdravotnické pracovníky.

Podrobné pokyny pro manipulaci a rozmrazování Breyanzi jsou uvedeny v Příručce pro manipulaci a podávání přípravku. Další informace o přípravku Breyanzi včetně schválených indikací naleznete v souhrnu údajů o přípravku Breyanzi (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).

2. DŮLEŽITÉ BODY, KTERÉ JE TŘEBA ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM BREYANZI

Aby se snížila bezpečnostní rizika spojená s léčbou Breyanzi, 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 Breyanzi musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru.

Nemocnice a jejich přidružená centra musí zajistit, že bude před infuzí na pracovišti k dispozici pro okamžité použití jedna dávka tocilizumabu (pro použití v případě CRS). Léčebné centrum 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 nedostatkových léčivých přípravků EMA, musí být místo tocilizumabu na pracovišti před infuzí dostupná vhodná alternativní léčba CRS.

Léčba přípravkem Breyanzi by měla být zahájena pod vedením a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který je vyškolený pro podávání a léčbu pacientů léčených přípravkem Breyanzi.

Společnost Bristol Myers Squibb jakožto držitel registračního rozhodnutí přípravku Breyanzi 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.

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou Breyanzi by měla být infuze odložena, pokud mají pacienti některý z následujících stavů:

- Nevyřešené závažné nežádoucí příhody (zejména plicní příhody, srdeční příhody nebo hypotenze), včetně těch po předchozích chemoterapiích.
- Aktivní nekontrolované infekce nebo zánětlivé poruchy.
- Aktivní reakce štetu proti hostiteli.

3. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ BREYANZI

Pacienti by měli být sledováni 2 až 3krát během prvního týdne po infuzi, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky potenciálního CRS, neurologické příhody a další toxicity. Lékaři by měli zvážit hospitalizaci při prvních příznacích nebo symptomech CRS nebo neurologických toxicit.

Frekvence monitorování po prvním týdnu by měla být prováděna podle uvážení lékaře a pokračovat po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi. Pacienti by měli být instruováni, aby se zdržovali v blízkosti léčebného centra po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi.

Pacienti by měli být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc při jakýchkoli známkách a symptomech CRS nebo neurologické toxicity, přičemž poté musí být okamžitě léčeni.

Pacienty je nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity. Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT) provozuje registr pro dlouhodobé sledování pacientů, kteří dostali přípravek Breyanzi. Zdravotničtí odborníci by měli informovat své pacienty o důležitosti tohoto registru a měli by vyzvat své pacienty k registraci do tohoto registru po léčbě přípravkem Breyanzi pro dlouhodobé sledování bezpečnosti a účinnosti po dobu až 15 let po infuzi.

4. BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S BREYANZI

Po infuzi Breyanzi se může objevit syndrom uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Při prvních známkách CRS by měla být nasazena podpůrná léčba, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy dle **Tabulky 1**.

Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Pokud je podezření na neurologickou toxicitu, měla by být léčena podle doporučení v **Tabulce 3**.

Breyanzi po podání tocilizumabu a kortikosteroidů může pokračovat v expanzi.

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se mohou rozvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Breyanzi 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.

5. CYTOKINE RELEASE SYNDROME (SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ)

5.1 Známky a příznaky syndromu uvolnění cytokinů

CRS je antigenně nespecifická toxicita, ke které dochází v důsledku vysoké úrovně imunitní aktivity v důsledku mechanismu účinku Breyanzi.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 obtížemi.

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

V klinických studiích zahrnovaly nejčastější projevy CRS u pacientů, kteří dostávali Breyanzi, pyrexii, hypotenzi, tachykardii, zimnici, hypoxii, bolest hlavy a únavu. Viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC) oddíl 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití) a oddíl 4.8 (Nežádoucí účinky) pro úplnější popis výskytu CRS v klinických studiích Breyanzi. Další informace o přípravku Breyanzi včetně schválených indikací naleznete v souhrnu údajů o přípravku Breyanzi (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).

5.2 Léčba syndromu uvolnění cytokinů

- Pacienti by měli být sledováni na známky a příznaky CRS 2 až 3krát během prvního týdne po infuzi. Frekvence monitorování po prvním týdnu by měla být prováděna podle uvážení lékaře a pokračovat po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi.
- Poradte pacientům, 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. U pacientů s těžkým nebo na léčbu nereagujícím CRS je třeba zvážit, zda nedošlo k hemofagocytující lymfohistiocytóze / syndromu aktivity makrofágů.
- Při prvních známkách CRS by měla být nasazena podpůrná léčba, tocilizumab nebo tocilizumab a kortikosteroidy, jak je popsáno v *Tabulce 1*.
- Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu nedostatku, který je uveden v katalogu nedostatkových léčivých přípravků EMA, musí mít léčebné centrum přístup k jiným vhodným alternativám léčby CRS, namísto tocilizumabu.
- 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.
- Pokud je během CRS podezření na souběžnou neurologickou toxicitu, je třeba podat:
 - Kortikosteroidy za použití agresivnější intervence podle stupňů CRS a neurologické toxicity v *Tabulce 1* a *Tabulce 3*;
 - Tocilizumab podle stupně CRS v *Tabulce 1*;
 - Antikonvulziva podle stupně neurologické toxicity v *Tabulce 3*.

Tabulka 1: Hodnocení syndromu uvolnění cytokinů a pokyny pro jeho léčbu		
Stupeň CRS	Tocilizumab	Kortikosteroidy ^a
Stupeň 1: Horečka	Pokud se objeví 72 hodin nebo déle po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Objeví-li se do 72 hodin po infuzi, zvažte i.v. podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí překročit 800 mg).	Pokud se objeví 72 hodin nebo déle po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Objeví-li se do 72 hodin po infuzi, zvažte i.v. podávání dexametasonu v dávce 10 mg každých 24 hodin.
Stupeň 2: Příznaky vyžadují a reagují na střední intervenci. Horečka, potřeba kyslíku nižší než 40 % FiO ₂ , nebo hypotenze reagující na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresiva nebo orgánová toxicita 2. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí překročit 800 mg).	Objeví-li se 72 a více hodin po infuzi, zvažte i.v. podávání dexametasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin. Objeví-li se do 72 hodin po infuzi, podávejte dexametason v dávce 10 mg i.v. každých 12 až 24 hodin.
	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumabu a zvyšte dávku a frekvenci dexametasonu (10–20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin). Pokud nedojde ke zlepšení nebo bude pokračovat rychlá progres, podejte maximální dávku dexametasonu a v případě potřeby přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu 2 mg/kg. Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní imunosupresiva. Nepřekročte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo 4 dávky celkem.	
Stupeň 3: Příznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci. Horečka, potřeba kyslíku vyšší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku nebo kombinaci vazopresiv nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo transaminidita 4. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí překročit 800 mg).	Podávejte dexametason v dávce 10 mg i.v. každých 12 hodin.
	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi CRS, postupně zvyšujte dávku tocilizumabu a kortikosteroidů podle stupně 2.	
Stupeň 4: Život ohrožující příznaky. Potřeba podpory mechanickou ventilací nebo kontinuální veno-venózní hemodialýza nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou transaminidity).	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí překročit 800 mg).	Podávejte dexametason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.
	Pokud nedojde ke zlepšení během 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi CRS, postupně zvyšujte dávku tocilizumabu a kortikosteroidů podle stupně 2.	

^a Pokud je zahájeno podávání kortikosteroidů, pokračujte do podání alespoň 3 dávek nebo do úplného vymizení příznaků a zvažte snížení dávky kortikosteroidů.

6. NEUROLOGICKÁ TOXICITA VČETNĚ ICANS

6.1 Známký a příznaky neurologické toxicity

V klinických studiích mezi nejčastější projevy neurologické toxicity u pacientů užívajících Breyanzi patřily encefalopatie, třes, afázie, delirium, závratě a bolest hlavy. U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se rovněž vyskytly záchvaty a vzácně i edém mozku. Viz SmPC oddíl 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití) a oddíl 4.8 (Nežádoucí účinky) pro úplnější popis výskytu neurologické toxicity v klinických studiích s Breyanzi. Po uvedení na trh byly hlášeny fatální případy ICANS.

6.2 Klasifikace neurotoxicity

Pacienti by měli být sledováni z hlediska neurologické toxicity. Stupeň neurologické toxicity se určuje podle nejzávažnější příhody, kterou nelze přičíst žádné jiné příčině. Popis stupně neurologické toxicity včetně příznaků viz **Tabulka 2**.²

6.3 Léčba neurologické toxicity

- Pacienti by měli být sledováni na známky a příznaky neurologické toxicity 2 až 3krát během prvního týdne po infuzi. Frekvenci sledování pacienta po uplynutí prvního týdne má určit lékař a ve sledování je třeba pokračovat po dobu minimálně 4 týdnů po infuzi.
- Poučte pacienty, aby v případě jakýchkoli známek a příznaků neurologické toxicity okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.
- V případě podezření na neurologickou toxicitu je třeba zahájit léčbu podle doporučení v **Tabulce 3**. Je nutné vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků, včetně vaskulárních příhod. U závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit je nutno zajistit podpůrnou léčbu na úrovni jednotky intenzivní péče.
- Pokud je během neurologické toxicity podezření na souběžný CRS, podejte:
 - Kortikosteroidy podle agresivnější intervence založené na CRS a stupních neurologické toxicity v **Tabulce 1** a **Tabulce 3**;
 - Tocilizumab podle stupně CRS v **Tabulce 1**;
 - Antikonvulziva podle stupně neurologické toxicity v **Tabulce 3**.

Tabulka 2: CTCAE verze 4.03 Hodnocení jednotlivých neurologických příznaků neurologické toxicity používané k určení celkového stupně neurologické toxicity kromě ICANS

Nežádoucí příhoda / neurotoxicita (NCI CTCAE verze 4.03)	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Mozkový edém ^a	NA	NA	NA	Život ohrožující následky; indikována urgentní intervence
Zmatenost	Mírná dezorientace	Střední dezorientace; omezení instrumentálních ADL	Těžká dezorientace; omezení sebeobslužných ADL	Život ohrožující následky; indikována urgentní intervence
Delirium	Mírný akutní stav zmatenosti	Střední a akutní stav zmatenosti; omezení instrumentálních ADL	Těžký a akutní stav zmatenosti; omezení sebeobslužných ADL; indikována hospitalizace	Život ohrožující následky, hrozby újmy sobě nebo jiným; indikována hospitalizace
Snížená úroveň vědomí	Snížená úroveň bdělosti	Sedace; pomalá reakce na podněty; omezení instrumentálních ADL	Těžké probuzení	Život ohrožující následky
Závrať	Mírná nestabilita nebo pocit pohybu	Střední nestabilita nebo pocit pohybu; omezení instrumentálních ADL	Závažná nestabilita nebo pocit pohybu; omezení sebeobslužných ADL	NA
Dysfázie ^b	Uvědomění si dopadů na receptivní nebo výrazové vlastnosti; nezhoršuje schopnost komunikace	Mírné dopady na receptivní nebo expresivní vlastnosti; narušení schopnosti spontánně komunikovat	Těžké dopady na receptivní nebo expresivní vlastnosti; zhoršení schopnosti číst, psát, srozumitelně komunikovat	NA
Encefalopatie	Mírné příznaky	Mírné příznaky; omezení instrumentálních ADL	Těžké příznaky; omezení sebeobslužných ADL	Život ohrožující následky; indikována urgentní intervence
Bolest hlavy	Mírná bolest	Střední bolest; omezení instrumentálních ADL	Silná bolest; omezení sebeobslužných ADL	NA
Záchvat	Krátký částečný záchvat; žádná ztráta vědomí	Krátký generalizovaný záchvat	Mnohočetné záchvaty navzdory lékařskému zásahu	Život ohrožující; dlouhodobé opakující se záchvaty
Třes	Mírné příznaky	Mírné příznaky; omezení instrumentálních ADL	Těžké příznaky; omezení sebeobslužných ADL	NA

^a Termín pro nežádoucí příhodu používaný v NCI CTCAE verze 4.03 je „Edema Cerebral“.

^b Zahrnuje také afázii.

Tabulka 3: ICANS – stupně toxicity a pokyny k její léčbě	
Stupeň toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Léčba kortikosteroidy a antikonvulzivy
1. stupeň^b Lehká nebo asymptomatická nebo Skóre ICE 7-9 ^c nebo Snížený stupeň vědomí ^d , spontánní probuzení	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Pokud se objeví 72 hodin nebo více po infuzi, pozorujte pacienta. Pokud k nástupu dojde méně než 72 hodin po infuzi, podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 až 24 hodin po dobu 2 až 3 dní.
2. stupeň^b Středně těžká. nebo Skóre ICE 3–6 ^c nebo Snížený stupeň vědomí ^d , probuzení hlasem	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 hodin po dobu 2 až 3 dní nebo déle v případě přetrvávajících příznaků. Zvažte postupné snižování dávky u celkové expozice kortikosteroidům delší než 3 dny. Pokud po 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zvýšte dávku anebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po dalších 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi příznaků nebo se objeví život ohrožující komplikace, podejte methylprednisolon (úvodní dávka 2 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně; postupně snižujte během 7 dní).
3. stupeň^b Těžká nebo zdravotně významná, ale nikoli bezprostředně život ohrožující; hospitalizace nebo její prodloužení; zneschopňující. nebo Skóre ICE 0–2 ^c <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 ^d , probuzení pouze po taktilním stimulu. Nebo epileptické záchvaty ^d , buď: • jakékoli klinické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na EEG, které vymizí po intervenci. Nebo zvýšené ICP ^d : fokální/lokální edém na neurozobrazování.	Začněte s nesesativními léky proti záchvatům (např. levetiracetam) pro profylaxi záchvatů. Začněte podávat dexametason 10 mg až 20 mg i.v. každých 8 až 12 hodin. Kortikosteroidy se nedoporučují pro izolované bolesti hlavy 3. stupně. Pokud nedojde ke zlepšení po 24 hodinách nebo se neurologická toxicita zhorší, eskalujte na methylprednisolon (úvodní dávka 2 mg/kg, po níž následují 2 mg/kg rozdělené 4krát denně; snižujte během 7 dnů). Při podezření na edém mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární terapii. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 g až 2 g, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; snižujte podle klinické indikace) a cyklofosfamid 1,5 g/m ² .

^a Léčba je určena podle nejzávažnější příhody, nelze připsat jakékoli jiné příčině.

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

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

^d Nelze připsat jakékoli jiné příčině.

Tabulka 3: ICANS – stupně toxicity a pokyny k její léčbě	
Stupeň toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Léčba kortikosteroidy a antikonvulzivy
4. stupeň^b Život ohrožující nebo Skóre ICE ^c 0 nebo Snížený stupeň vědomí ^d , buď: - pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo - stupor či kóma. Nebo epileptické záchvaty ^d , buď: - život ohrožující prolongované záchvaty (> 5 minut), nebo - opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi. Nebo motorické nálezy ^d : - hluboká fokální motorická slabost jako hemiparéza nebo paraparéza. - Nebo zvýšené ICP / cerebrální edém^d, se známkami/symptomy jako: - difúzní cerebrální edém při neurozobrazovacím vyšetření, nebo - decerebrační nebo dekortikační poloha, nebo - obrta VI. kraniálního nervu, nebo - edém papily, nebo - Cushingova triáda.	Začněte s nesesativními léky proti záchvatům (např. levetiracetam) pro profylaxi záchvatů. Začněte podávat dexametason 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud nedojde ke zlepšení po 24 hodinách nebo se neurologická toxicita zhorší, eskalujte na methylprednisolon (úvodní dávka 2 mg/kg, po níž následují 2 mg/kg rozdělené 4krát denně; snižujte se během 7 dnů). Při podezření na edém mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární terapii. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 g až 2 g, v případě potřeby opakujte každých 24 hodin; snižujte podle klinické indikace) a cyklofosfamid 1,5 g/m².

Tabulka 4: 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

7. PORADENSTVÍ PACIENTŮM

Informujte pacienta, aby si přečetl příbalovou informaci.

Poučte pacienta o rizicích CRS a neurologické toxicity včetně ICANS a sekundárních malignit včetně T-buněčného původu. Poučte pacienta, aby okamžitě vyhledal lékařskou péči, pokud se objeví kterýkoli z následujících příznaků:

Neurologické nežádoucí reakce	Syndrom uvolnění cytokinů (CRS)
• Zmatenost • Snížená bdělost (snížené vědomí) • Potíže s mluvením nebo nesrozumitelná řeč • Třes • Pocit úzkosti • Závratě • Bolest hlavy	• Horečka • Zimnice nebo třes • Pocit únavy • Rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce • Pocit točení hlavy • Pocit dušnosti

Doporučte pacientům, aby se obrátili na svého 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.

Předejte pacientovi kartu pacienta a poučte jej o následujícím:

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

Informujte pacienty o nutnosti:

- Zůstat v blízkosti léčebného centra po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi.
- Nejméně 8 týdnů po infuzi Breyanzi neřídít ani neobsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje.

8. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se mohou vyvinout sekundární malignity. Pacienti by měli být celoživotně sledováni s ohledem na sekundární malignity.

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

Pokud se po léčbě Breyanzi 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.

9. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

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

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

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 zasílání 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.

10. 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.

11. 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.

²National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.