

ABECMA

IDEKABTAGEN VIKLEUCEL

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

(schválena Státním ústavem pro kontrolu léčiv)

▼ 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 PŘÍPRAVKU ABECMA	3
3. PŘÍPRAVA K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA	3
3.1 Pokyny pro rozmrazení	3
4. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA	4
5. BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S PŘÍPRAVKEM ABECMA	4
6. SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ (CRS)	4
6.1 Klinický obraz syndromu uvolnění cytokinů	4
6.2 Léčba syndromu uvolnění cytokinů	4
7. NEUROLOGICKÁ TOXICITA VČETNĚ ICANS	5
7.1 Klinický obraz neurologické toxicity	5
7.2 Léčba neurologické toxicity včetně ICANS	5
8. PORADENSTVÍ PACIENTŮM	8
9. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY	8
10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	8
11. KONTAKTNÍ ÚDAJE SPOLEČNOSTI	8
12. REFERENCE	8

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Určení stupně CRS a pokyny k jeho léčbě	5
Tabulka 2: Klasifikace a léčba neurologické toxicity včetně ICANS	6
Tabulka 3: Hodnocení ICE	7

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 rizik léčby přípravkem Abecma. Zaměřuje se zejména na dvě závažná rizika: syndrom uvolnění cytokinů (CRS) a neurologickou toxicitu včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Dále upozorňuje na riziko vzniku sekundárních malignit T-buněčného původu. Další informace a kompletní seznam nežádoucích účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku.

Abecma smí být aplikována pouze v kvalifikovaných centrech, která splňují následující požadavky kontrolované distribuce:

- Před infuzí přípravku musí být k dispozici jedna dávka tocilizumabu pro každého pacienta. Další dávka musí být dostupná nejpozději do 8 hodin po předchozí aplikaci. Pokud tocilizumab není dostupný (např. z důvodu nedostatku dle katalogu nedostatkových léčivých přípravků EMA), musí centrum zajistit vhodnou alternativní léčbu CRS.
- Zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci 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 zdravotnické pracovníky.
- Další informace o přípravku Abecma včetně schválených indikací naleznete v souhrnu údajů o přípravku (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).

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

Za účelem minimalizace rizik spojených s léčbou přípravkem Abecma musí centra pro léčbu CAR T před objednáním tohoto léčivého přípravku splňovat všechny požadavky uvedené v této příručce.

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 nedostatkových léčivých přípravků EMA, musí být místo tocilizumabu na pracovišti před infuzí dostupná vhodná alternativní léčba CRS.

Společnost Bristol Myers Squibb, jako držitel rozhodnutí o registraci přípravku Abecma, má povinnost zajistit poskytnutí této příručky všem příslušným zdravotnickým pracovníkům v kvalifikovaných centrech. Tato odpovědnost je smluvně zajištěna tak, že každé centrum určí odpovědnou osobu pro minimalizaci rizik, která bude proškolená zástupcem společnosti a obdrží příslušné edukační materiály pro zdravotnické pracovníky i karty pro pacienty. Tato osoba zajistí další proškolení kolegů, poskytne jim edukační materiály a zajistí implementaci souboru risk-minimalizačních opatření v daném centru.

3. PŘÍPRAVA K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA

Přípravek Abecma má být v léčebném centru přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Abecma musí používat vhodné ochranné prostředky (rukavice, ochranné brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Před podáním infuze 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 nesmí být vyjmut z kazety, pokud údaje na štítku neodpovídají identifikaci pacienta. V případě jakýchkoli nesrovnalostí mezi štítky a identifikačními údaji pacienta okamžitě kontaktujte společnost Bristol Myers Squibb na tel. č.: 800 050 013 nebo 221 016 173.

Pokud jste k léčbě obdrželi více než jeden infuzní vak, rozmrazujte vždy jen jeden. Načasování rozmrazení a podání infuze musí být pečlivě koordinováno. Začátek podávání infuze je nutné předem potvrdit a upravit podle stavu rozmrazení, aby byl přípravek Abecma připraven k podání, jakmile bude pacient připraven.

3.1 Pokyny pro rozmrazení

- Infuzní vak je zabalen v průhledném plastovém obalu, který je přeložen na zadní straně vaku. Vyjměte vak i s obalem z kazety a zkontrolujte jeho celistvost (praskliny, trhliny, netěsnost). Pokud je vak poškozený, infuze nesmí být podána. Vak zlikvidujte podle místních předpisů pro nakládání s biologickým odpadem lidského původu.
- Neodstraňujte průhledný plastový obal. Vložte infuzní vak do druhého sterilního vaku.
- Rozmrazujte vak v průhledném obalu při teplotě cca 37 °C pomocí schváleného rozmrazovacího zařízení nebo ve vodní lázni, dokud nezmizí veškerý led. Jemně promíchejte obsah vaku, aby se rozptýlily viditelné shluky buněčného materiálu (malé shluky jsou běžné).
- Opatrně rozevřete plastový obal na zadní straně a vyjměte infuzní vak.
- Přípravek nepromývejte, neodstřeďujte ani neresuspendujte v novém médiu.
- Každý vak musí být podán do 1 hodiny od zahájení rozmrazování. Po rozmrazení uchovávejte přípravek při pokojové teplotě (20–25 °C).
- Přípravek NESMÍ být znovu zamrazen.
- Pro úplné informace o podání přípravku Abecma po rozmrazení si přečtěte SmPC.

4. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ABECMA

Pacienti musí být první týden po infuzi sledováni v kvalifikovaném léčebném centru na příznaky CRS, neurologické události a další možné toxicity.

Další monitorování probíhá dle uvážení lékaře.

Pacienti mají být instruováni, aby zůstali v dosahu do 2 hodin cesty od kvalifikovaného centra po dobu alespoň 2 týdnů po infuzi. Pacienti a pečovatelé mají být informováni o riziku pozdního nástupu CRS a/nebo neurologické toxicity. Poučte je, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc při jakýchkoli příznacích CRS nebo neurologické toxicity. Po vyhledání pomoci musí být okamžitě zahájena léčba.

Pacienti musí být po celý život sledováni z hlediska sekundárních malignit.

Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT) vede registr pro dlouhodobé sledování pacientů léčených přípravkem Abecma. Zdravotnickí pracovníci mají pacienty informovat o důležitosti registrace. Pacienti mají být vyžváni k registraci pro 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 prodělají určitý stupeň CRS. Při prvních známkách CRS zahajte podpůrnou léčbu, podání tocilizumabu nebo kombinace tocilizumabu a kortikosteroidů. Pacienti s CRS musí být pečlivě sledováni z hlediska funkce srdce a orgánů až do vymizení příznaků. U závažného nebo život ohrožujícího CRS zvažte monitorování na JIP a intenzivní podpůrnou péči. Po léčbě přípravkem Abecma se může objevit neurologická toxicita, jako je afázie, encefalopatie nebo ICANS (syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami). Tyto stavy mohou být závažné nebo život ohrožující. Neurologická toxicita se může vyskytnout současně s CRS, po jeho vyřešení nebo samostatně. Sledujte pacienty na neurologické příhody a podle potřeby poskytněte podpůrnou péči nebo kortikosteroidy. U závažných stavů zajistěte péči na JIP.

U pacientů léčených přípravkem Abecma se mohou rozvinout sekundární malignity. Sekundární malignity T-lymfocytárního původu, včetně malignit vycházejících z CAR-T, byly hlášeny v rozmezí několika týdnů až několika let po léčbě hematologických malignit CAR-T buněčnou terapií zacílenou na CD19. Vyskytly se i fatální reakce. Pacienti proto musí být sledováni po celý život s ohledem na sekundární malignity. Pokud se objeví sekundární malignita T-lymfocytového původu, kontaktujte společnost Bristol Myers Squibb a vyžádejte si pokyny k odběru vzorků pro testování.

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou přípravkem Abecma odložte infuzi až o 7 dní, pokud má pacient:

- nevyřešené závažné nežádoucí příhody (zejména plicní, srdeční nebo hypotenzi) včetně těch po předchozích chemoterapiích,
- aktivní infekci nebo zánětlivé poruchy (např. pneumonitidu, myokarditidu, hepatitidu),
- aktivní reakci štěpu proti hostiteli.

6. SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ (CRS)

6.1 Klinický obraz

CRS je neantigenově specifická toxicita způsobená vysokou imunitní aktivací v důsledku mechanismu účinku přípravku Abecma.¹

Klinické příznaky jsou velmi variabilní, od mírných chřipkových projevů až po multiorgánové selhání. Horečka je typickým znakem CRS.

Řešení může být komplikováno souběžnými potížemi. U závažného nebo život ohrožujícího CRS zvažte monitorování na JIP a intenzivní léčbu.

6.2 Léčba

- První týden po infuzi sledujte známky CRS; poté monitorujte dle uvážení lékaře.
- Informujte pacienty a pečovatele o riziku pozdního nástupu neurologické toxicity a nutnosti okamžitého vyhledání lékařské pomoci.
- Identifikujte CRS na základě klinického obrazu, vyhodnoťte a řešte další příčiny horečky, hypoxie a hypotenze.
- Při prvních známkách CRS zahajte podpůrnou léčbu, podání tocilizumabu nebo kombinace tocilizumabu a kortikosteroidů (viz Tabulka 1).
- Pokud tocilizumab není dostupný (EMA katalog nedostatkových léčiv), musí mít centrum přístup k alternativní léčbě CRS.
- Po podání tocilizumabu a kortikosteroidů mohou CAR-T lymfocyty obsažené v přípravku Abecma nadále expandovat a přetrvávat.
- Pacienti s CRS musí být sledováni z hlediska možné kardiální a orgánové toxicity až do vymizení příznaků.
- U závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit monitorování na JIP a podpůrnou léčbu.
- Pokud je podezření na neurologickou toxicitu během CRS, postupujte dle Tabulky 2 a zvolte agresivnější přístup z obou doporučených postupů.
- U refrakterního CRS (do 72 hodin po infuzi, přetrvávající horečka, orgánová toxicita, hemofagocytující lymfohistiocytóza / syndrom aktivace makrofágů) se doporučuje dřívější eskalace léčby (vyšší dávky kortikosteroidů, alternativní anticykliny, anti-T buněčná terapie).

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 (s výjimkou elevace transamináz).	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 progres, 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

Po léčbě přípravkem Abecma se může objevit neurologická toxicita, například afázie, encefalopatie nebo ICANS (syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami). Tyto stavy mohou být závažné nebo život ohrožující. Byl hlášen i parkinsonismus 3. stupně s opožděným nástupem. Neurologické toxicity se mohou objevit současně s CRS, po jeho vymizení nebo bez přítomnosti CRS.

7.2 Léčba

- První týden po infuzi sledujte známky a příznaky CRS; poté monitorujte pacienta dle uvážení lékaře.
- Informujte pacienty a pečovatele o riziku pozdního nástupu neurologické toxicity a poučte je, aby při jakýchkoli příznacích okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.
- U závažných nebo život ohrožujících stavů zajistěte podpůrnou péči na JIP.
- Při podezření na neurologickou toxicitu postupujte podle doporučení v Tabulce 2.
- Pokud je současně podezření na CRS, zahajte léčbu podle Tabulky 1 a použijte agresivnější kombinovaný přístup uvedený v obou tabulkách.

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 cyklofosamid 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 pacienty, aby si důkladně přečetli příbalovou informaci.

Vysvětlíte jim rizika CRS, neurologické toxicity včetně ICANS a sekundárních malignit z T-lymfocytů. Zdůrazněte jim nutnost okamžitého vyhledání lékařské péče, pokud se objeví některý z následujících příznaků:

- **Možné příznaky CRS** (mohou být závažné a potenciálně fatální): horečka, zimnice, obtížné dýchání, závratě nebo točení hlavy, nevolnost, bolesti hlavy, rychlý tep, únava, nízký krevní tlak.
- **Možné příznaky neurologické toxicity včetně ICANS:** 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.
- **Možné příznaky parkinsonismu:** třes nebo slabost se ztrátou hybnosti na jedné straně těla, zpomalené pohyby, ztuhlost.

Doporučte pacientům, aby kontaktovali lékaře při zduření lymfatických uzlin nebo změnách na kůži (nové vyrážky, bulky), které mohou být příznakem nového typu rakoviny.

Před podáním infuze nebo při propuštění předejte každému pacientovi kartu pacienta a poučte jej:

- Symptomy, které je třeba sledovat, jsou uvedeny na kartě.
- Kartu musí pacient nosit stále u sebe a ukázat lékaři nebo sestře při každé návštěvě zdravotnického zařízení.
- Lékař, který podává přípravek Abecma, vyplní číslo šarže a kontaktní údaje na kartě.
- Pacient musí zůstat v blízkosti (do 2 hodin cesty) léčebného centra po dobu alespoň 2 týdnů po infuzi.
- Nejméně 4 týdny po infuzi (nebo déle dle uvážení lékaře, minimálně do odeznění příznaků neurologické toxicity) nesmí řídit ani neobsluhovat těžké nebo 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 z hlediska vzniku sekundárních malignit.

Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílenými na BCMA nebo CD19 (včetně přípravku Abecma) byly hlášeny malignity T-lymfocytů, včetně CAR-pozitivních malignit. Tyto malignity se mohou objevit několik týdnů až let po léčbě.

Pokud je identifikováno sekundární zhoubné bujení T-lymfocytového původu, nebo existuje podezření na souvislost s léčbou přípravkem Abecma, kontaktujte společnost Bristol Myers Squibb a vyžádejte si pokyny k odběru vzorků nádoru pro bezplatné testování transgenů. Bude požadován vzorek nádorové tkáně k testování přítomnosti transgenu Abecma.

Pokud je v biopsii detekován transgen Abecma (pomocí in situ hybridizace) a nález naznačuje maligní transformaci v důsledku inserční onkogeneze, bude provedena analýza místa inserce k určení umístění transgenu a klonality.

V případě sekundární malignity T-buněčného původu kontaktujte oddělení medicínských informací (e-mail: medinfo.czech@bms.com nebo telefon: 221 016 173). Výsledky testu mohou být poskytnuty na vyžádání.

10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Hlášení nežádoucích účinků po podání přípravku Abecma je zásadní pro 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 (SÚKL). Podrobnosti najdete na: sukl.gov.cz/nezadouciucinky.

Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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

11. KONTAKTNÍ ÚDAJE SPOLEČNOSTI

Pro informace o edukačních materiálech pro zdravotnické pracovníky a pacienty nebo pokud máte jakékoli dotazy, kontaktujte oddělení medicínských informací: e-mail: medinfo.czech@bms.com, telefon: 221 016 173.

12. REFERENCE

Lee 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.