

BREYANZI
LISOKABTAGEN MARALEUCEL

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 BREYANZI	3
3. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ BREYANZI	3
4. BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S BREYANZI	3
5. CYTOKINE RELEASE SYNDROME (SYNDROM UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ)	4
5.1 Známky a příznaky syndromu uvolnění cytokinů	4
5.2 Léčba syndromu uvolnění cytokinů	4
6. NEUROLOGICKÁ TOXICITA VČETNĚ ICANS.....	5
6.1 Známky a příznaky neurologické toxicity.....	5
6.2 Klasifikace neurotoxicity	5
6.3 Léčba neurologické toxicity	5
7. PORADENSTVÍ PACIENTŮM	8
8. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY	8
9. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	8
10. KONTAKTNÍ ÚDAJE SPOLEČNOSTI	8
11. REFERENCE	8

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Hodnocení syndromu uvolnění cytokinů a pokyny pro jeho léčbu	4
Tabulka 2: CTCAE verze 4.03 Hodnocení jednotlivých neurologických příznaků neurologické toxicity používané k určení celkového stupně neurologické toxicity kromě ICANS	5
Tabulka 3: ICANS – stupně toxicity a pokyny k její léčbě	6
Tabulka 4: Hodnocení ICE.....	7

SEZNAM ZKRATEK

ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (Americká společnost pro transplantaci a buněčnou terapii)
ADL	<i>Activities of daily living</i> (aktivity denního života)
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)
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně)
EEG	Elektroencefalogram
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Evropská léková agentura)
FiO ₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i> (frakce vdechovaného kyslíku)
ICANS	<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>
ICE	<i>Immune effector cell-associated encephalopathy</i> (encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami)
ICP	<i>Intracranial pressure</i> (intrakraniální tlak)
i.v.	<i>Intravenously</i> (intravenózně)
NA	<i>not applicable</i> (neuvádí se)
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Národní institut pro rakovinu)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (souhrn údajů o přípravku)

1. DALŠÍ OPATŘENÍ K MINIMALIZACI RIZIK

Tato edukační příručka je součástí dalších opatření ke snížení rizik léčby přípravkem Breyanzi. 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. Kompletní seznam nežádoucích účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku.

Breyanzi smí být aplikován pouze v kvalifikovaných centrech, která splňují požadavky kontrolované distribuce:

- Před infuzí Breyanzi 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.
- Zajistit, 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

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

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 na pracovišti před infuzí dostupná vhodná alternativní léčba CRS.

Léčbu přípravkem Breyanzi smí zahájit pouze lékař se zkušenostmi v terapii hematologických malignit, který je zároveň proškolený pro podávání tohoto přípravku.

Společnost Bristol Myers Squibb, jako držitel rozhodnutí o registraci přípravku Breyanzi, 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.

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou Breyanzi má být infuze odložena u pacientů s následujícími stavy:

- Nevyřešené závažné nežádoucí příhody (zejména plicní nebo srdeční komplikace, hypotenze), včetně těch po předchozí chemoterapii.
- Aktivní nekontrolované infekce nebo zánětlivé poruchy.
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli.

3. MONITOROVÁNÍ PACIENTA PO PODÁNÍ BREYANZI

Pacienty sledujte podle uvážení 2 až 3krát během prvního týdne po infuzi s cílem včas identifikovat příznaky CRS, neurologické toxicity nebo dalších závažných nežádoucích účinků. Při prvních známkách CRS nebo neurologické toxicity zvažte hospitalizaci.

Pokračujte v pravidelném sledování po dobu minimálně 2 týdnů po infuzi.

Instruuje pacienty, aby se zdržovali v blízkosti léčebného centra po dobu alespoň 2 týdnů po infuzi.

Informujte pacienty a pečovatele o možném pozdním nástupu CRS nebo neurologické toxicity a poučte je, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc při jakýchkoli známkách a symptomech CRS nebo neurologické toxicity.

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 mají informovat své pacienty o důležitosti tohoto registru a mají 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 má 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, má být léčena podle doporučení v **Tabulce 1**.

Breyanzi po podání tocilizumabu a kortikosteroidů může pokračovat v expanzi.

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi 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 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, nevolnost, dyspnoe 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 mají být sledováni na známky a příznaky CRS 2 až 3krát během prvního týdne po infuzi. Frekvence monitorování po prvním týdnu má být prováděna podle uvážení lékaře a pokračovat po dobu alespoň 2 týdnů po infuzi.
- Pacienti a pečovatelé mají být informováni o možném pozdním nástupu CRS a mají být poučeni, 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 má 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, mají 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 stupně 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 ¹	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 progresie, 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 transaminie 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 transaminie).	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, závrať 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 mají 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 mají 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 2 týdnů po infuzi.
- Pacienti a pečovatelé mají být informováni o možném pozdním nástupu neurologické toxicity a mají být poučeni, 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 podpurnou 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 nesesedativními 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 cyklofosamid 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 prostudoval příbalovou informaci. Poučte pacienta o rizicích syndromu uvolnění cytokinů (CRS), neurologické toxicity včetně ICANS a sekundárních T-buněčných malignit.

Pacienty a pečovatele je nutné informovat o možném pozdním nástupu CRS a poučit je, aby v případě jakýchkoli následujících známek nebo příznaků CRS neprodleně vyhledali lékařskou pomoc:

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 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 2 týdnů po infuzi, nebo déle dle uvážení lékaře.
- Neřídít ani neobsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje po dobu alespoň 4 týdnů, nebo déle dle uvážení lékaře.

8. TRANSGENE ASSAY – TESTOVÁNÍ NA SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se mohou vyvinout sekundární malignity. Pacienti mají 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 transgenů 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: sukl.gov.cz/nezadouciucinky.

Adresa pro zasílání 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 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.