

EDUKAČNÍ MATERIÁL

KYMRIAH® $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ buněk disperze pro intravenózní infuzi (tisagenlecleucel)

Výukový materiál pro pracovníky ve zdravotnictví.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: www.sukl.gov.cz/nezadouciucinky

Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

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

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu: Novartis s.r.o., Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, e-mail: safety.cz@novartis.com



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

Tento přehled nežádoucích účinků není úplný a je třeba se seznámit i s možnými dalšími nežádoucími účinky, jejichž výčet naleznete v Příbalové Informaci pro pacienta. Příbalová informace pro pacienta (PIL) je distribuována v každém balení léčivého přípravku a lze jí také vyhledat v databázi léčiv na webu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/) po zadání názvu léčivého přípravku v sekci Doprovodné texty pod zkratkou PIL.

V pacientově dokumentaci musí být vyznačen název léčivého přípravku a číslo šarže.

Pacientům bude poskytnuta složka s následujícími materiály:

- **Příbalový leták**
- **Karta pacienta léčeného LPMT KYMRIA[®]**
Pacient by měl tuto kartu nosit vždy při sobě a ukázat ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří jej ošetřují.
- **Informační brožura pro pacienty: výukový materiál pro pacienty**
Zahrnuje instrukce pro pacienty a je ošetřující pracovníky ve zdravotnictví.

Školící materiál pro pracovníky ve zdravotnictví by měl pomoci:

Zmírnit rizika, vyplývající ze závažného nebo život ohrožujícího syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a neurologických příhod, a to zajištěním informovanosti odborníků předepisujících, připravujících a podávajících LPMT KYMRIA[®], jak zvládat tato rizika.

Náležitě informovat a vysvětlit situaci pacientům a jejich blízkým v případě:

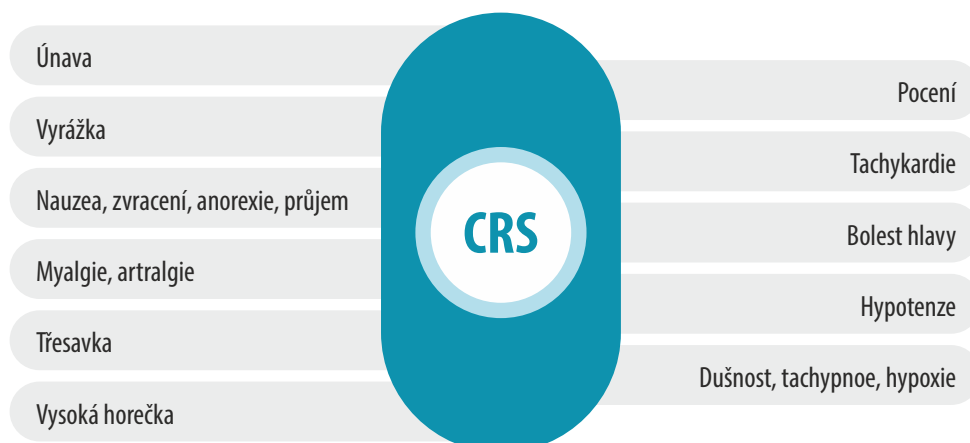
- kdy pro ně nemůže být LPMT KYMRIA[®] vyroben, podán, či v případě neshody se specifikací pro přípravek (Out-of-Specification, OOS),
- potřeby překlenovací chemoterapie a rizika progresu onemocnění v průběhu výroby, navíc k rizikům vzniku CRS a neurologických příhod včetně jejich zvládnání.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) v důsledku užití přípravku KYMRIA[®]

- CRS je systémová odpověď ve formě zánětu, vznikající v souvislosti s expanzí a aktivací buněk LPMT KYMRIA[®] a destrukcí nádorových buněk.
- CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících případů, se po infuzi přípravku KYMRIA[®] objevuje často.
 - U dětí a mladých dospělých s r/r B-lymfocytární ALL (studie ELIANA, n=79): u 77 % pacientů došlo k rozvoji CRS jakéhokoli stupně (klasifikační kritéria Pensylvánské univerzity) a u 48 % k rozvoji CRS stupně 3 nebo 4.
 - U dospělých pacientů s r/r DLBCL (studie JULIET, n=115): u 57 % pacientů došlo k rozvoji CRS jakéhokoli stupně (klasifikační kritéria Pensylvánské univerzity) a u 23 % k rozvoji CRS stupně 3 nebo 4.
 - U dospělých pacientů s r/r FL (studie ELARA, n=97): u 50% pacientů došlo k rozvoji CRS jakéhokoli stupně (klasifikační kritéria podle Leeho), CRS stupně 3 nebo 4 se nevyskytl u žádného pacienta
- V téměř všech případech se CRS po infuzi KYMRIA[®] objevil mezi 1 až 10 dny (medián nástupu 3 dny) u pacientů s B-ALL, mezi 1 až 9 dny (medián nástupu 3 dny) po infuzi přípravku KYMRIA[®] u dospělých pacientů s DLBCL a mezi 1 až 14 dny (medián nástupu 4 dny) u dospělých pacientů s FL. V některých případech došlo k nástupu CRS po tomto období.
- Pacienti by měli být pečlivě sledováni kvůli možným známkám nebo symptomům CRS a pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o možném pozdním nástupu známek nebo symptomů a mají být podle toho poučeni.
- Medián doby do vymizení CRS byl 8 dní u pacientů s B-buněčnou ALL, 7 dní u pacientů s DLBCL a 4 dny u pacientů s FL.
- Pacienti s CRS mohou vyžadovat přijetí na jednotku intenzivní péče za účelem podpurné péče

ALL, akutní lymfoblastická leukemie; CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL, difuzní velkobuněčný B-lymfom; FL, folikulární lymfom; r/r, relabovaný/refrakterní.

Příznaky CRS: manifestace u pacienta



Diagnóza se stanovuje na základě klinických příznaků¹

Reference: 1. Lee D.W., et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638. 2. Smith L.T., Venella K. Clin J Oncol Nurs. 2017;21(2):29-34. 3. KYMRIA[®] 1,2 × 10⁶ – 6 × 10⁸ buněk infuzní disperze, Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu 29. 4. 2022.

CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; **B-ALL**, B-lymfocytární akutní lymfoblastická leukemie; **DLBCL**, difuzní velkobuněčný B-lymfom; **FL**, folikulární lymfom; r/r, relabující/refrakterní;

Orgánová toxicita vyvolaná CRS a související nežádoucí účinky

Játra	Jaterní dysfunkce: zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a hyperbilirubinémie
Ledviny	Akutní poškození a selhání ledvin, může vyžadovat provedení dialýzy
Respirační systém	Respirační selhání, plicní edém, může vyžadovat intubaci a mechanickou ventilaci
Srdce	Arytmie Srdeční selhání
Cévní systém	Hypotenze Syndrom kapilárního úniku
Hematologické poruchy, zahrnující cytopenie > 28 dnů po infuzi přípravku KYMRIAH®	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie a / nebo anemie Poznámka: myeloidní růstové faktory, zejména faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), mohou zhoršit příznaky CRS a nedoporučuje se je podávat během prvních 3 týdnů po infuzi přípravku KYMRIAH®, nebo dokud CRS nevyjmizí.
Koagulopatie s hypofibrinogémií	Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) s nízkými hladinami fibrinogenu Může vést ke krvácení
Hemofagocytická lymfohistiocytóza/syndrom aktivovaných makrofágů (HLH/MAS)	Poznámka: Těžký CRS a HLH/MAS mohou mít podobné příčiny vzniku, klinické projevy a laboratorní nálezy Poznámka: pokud k HLH nebo MAS dojde v průběhu léčby přípravkem KYMRIAH®, použijte léčebný algoritmus CRS. U HLH/MAS, které je refrakterní na tocilizumab, zvažte jiné anti-cytokinové a anti-T-buněčné terapie v souladu s institucionálními procedurami a doporučenými postupy.

Rizikové faktory vzniku těžkého CRS

Pacienti do 25 let věku s r/r B-lymfocytární ALL

Nádorová zátěž před infuzí	<ul style="list-style-type: none">Vysoká nádorová zátěž před infuzí, významné klinické zhoršení nebo rychlý nárůst nádorové zátěže po lymfodepleční chemoterapii mohou být spojeny s těžkým CRS.Infuzi by měly předcházet pokusy o snížení a kontrolu nádorové zátěže pacientů.
Infekce	<ul style="list-style-type: none">Aktivní infekce může zvýšit riziko vzniku těžkého CRS.Souběžně s CRS může také dojít k rozvoji infekce, což může zvýšit riziko vzniku život ohrožujících komplikací.Před podáním přípravku KYMRIAH® zajistěte vhodnou profylaxi a léčbu infekcí a vyčkejte do úplného vymizení jakékoli stávající infekce.
Nástup horečky	<ul style="list-style-type: none">Časný nástup horečky může být signálem těžkého CRS.
Nástup CRS	<ul style="list-style-type: none">Časný nástup CRS může být signálem jeho těžkého průběhu.

Dospělí pacienti s r/r DLBCL

Nádorová zátěž před infuzí	<ul style="list-style-type: none">Vysoká nádorová zátěž může být spojena s těžkým CRS.
----------------------------	--

Dospělí pacienti s r/r FL

U dospělých pacientů s r/r FL nebyly pozorovány žádné rizikové faktory spojené s těžkým CRS, neboť v klinické studii ELARA nedošlo k rozvoji těžkého CRS u žádného pacienta.

Monitorování CRS

- V prvním týdnu po infuzi mají být pacienti sledováni 2 až 3krát, nebo častěji, dle uvážení lékaře, pro známky a symptomy potenciálního syndromu z uvolnění cytokinů (CRS), neurologických příhod a dalších toxicit.
- Po prvním týdnu po infuzi by měl být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Pacienti by měli být poučeni o vhodnosti zdržovat se po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi v blízkosti (tj. do 2 hodin cesty) kvalifikovaného zdravotnického zařízení.

Zvládání CRS

- CRS by se měl zvládat symptomaticky (na základě klinických příznaků) a podle léčebného algoritmu pro přípravek KYMRIA[®], jak je uvedeno v SPC a na následujících obrázcích.
- Ve všech případech zajistěte přiměřenou profylaxi a terapii infekcí až do jejich úplného vymizení.
- Infekce se mohou objevit souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů a mohou zvyšovat riziko vzniku život ohrožujících komplikací.
- Pacienti s klinicky významnou srdeční dysfunkcí by měli být léčeni podle standardů intenzivní péče a měla by se u nich zvážit vhodnost dalších vyšetření, například echokardiografie.
- Při středně těžkém a těžkém CRS po podání přípravku KYMRIA[®] byl používán inhibitor IL-6 (tocilizumab*); před infuzí proto zajistěte na vašem pracovišti dostupnost jedné dávky tocilizumabu pro každého pacienta léčeného přípravkem KYMRIA[®]. Centrum podávající LPMT KYMRIA[®] musí dále pro zvládnutí CRS zajistit během 8 hodin další dávky tocilizumabu, a to dle doporučení ke zvládnutí CRS a příslušné informace k předepsání přípravku.
 - Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu zaevidovaném v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být v léčebném centru před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.
- Vzhledem ke známému lymfolytickému účinku kortikoidů:
 - nepoužívejte k premedikaci kortikoidy, s výjimkou stavu ohrožení života pacienta
 - nepodávejte kortikoidy po infuzi, s výjimkou stavu ohrožení život pacienta, nebo to vyžaduje léčba CRS.
- Při léčbě CRS po podání přípravku KYMRIA[®] se nedoporučuje podávat antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Algoritmus léčby CRS po podání přípravku KYMRIA[®]

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.

Tabulka 1: Určení stupně CRS a pokyny k jeho léčbě

Stupeň CRS ¹	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 4: Život ohrožující příznaky. Požadavky na podporu ventilátorem, CVVHD nebo orgánová toxicita 4. stupně (kromě transaminitidy).	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 cyklofosamid v dávce 1,5 g/m ² nebo jiné.		

* Pokud nedojde ke klinickému zlepšení po podávání tocilizumabu a kortikosteroidů, zvažte jiné anti-cytokinové a anti-T-buněčné terapie v souladu s vnitřními směrnicemi a publikovanými doporučenými postupy.

° KYMRIA[®] dále expanduje a přetrvává i přes podání tocilizumabu a kortikoidů. CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; SPC, souhrn údajů o přípravku; IL, interleukin;

Reference: 1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638

ALL, akutní lymfoblastická leukemie; **CRS**, syndrom z uvolnění cytokinů; **DLBCL**, difúzní velkobuněčný B-lymfom; **FL**, folikulární lym- fom; **r/r**, relabovaný/refrakterní.

Neurologické nežádoucí účinky vzniklé v souvislosti s podáváním přípravku KYMRIA[®]

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami [ICANS]

- Při podávání přípravku KYMRIA[®] se často mohou vyskytnout neurologické nežádoucí účinky, zejména encefalopatie, zmatenost nebo delirium, a mohou být závažné až život ohrožující. Dalšími projevy jsou poruchy vědomí, epileptické záchvaty, afázie a poruchy řeči.
 - U dětí a mladých dospělých s r/r B-lymfocytární ALL (studie ELIANA, n=79): k encefalopatii a / nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 32 % pacientů, a stupeň 3 nebo 4 byl do 8 týdnů po infuzi pozorován u 10 % pacientů.
 - U dospělých pacientů s r/r DLBCL (studie JULIET, n=115): k encefalopatii a / nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 20 % pacientů a stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 11 % pacientů během 8 týdnů od infuze přípravku KYMRIA[®].
 - U dospělých pacientů s r/r FL (studie ELARA, n=97): k encefalopatii a / nebo deliriu jakéhokoli stupně došlo u 9 % pacientů a stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 1 % pacientů během 8 týdnů od infuze přípravku KYMRIA[®].
- Encefalopatie je dominantním znakem syndromu neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), termín využívaný během této studie, byl reportován u 4 % pacientů v jakémkoli stupni a u 1 % pacientů stupně 3 nebo 4, vše během 8 týdnů od infuze přípravku KYMRIA[®].
- Většina neurologických nežádoucích účinků byla přechodného rázu a došlo k nim do 8 týdnů po infuzi přípravku KYMRIA[®].
- V některých případech došlo k nástupu neurologických příhod po tomto období.
 - Medián doby do jejich vzniku* byl 9 dnů u B-lymfocytární ALL, 6 dnů u DLBCL a 9 dnů u FL.
 - Medián doby do jejich vymizení byl 7 dnů u B-lymfocytární ALL, 13 dnů u DLBCL a 2 dny u FL.
- Neurologické nežádoucí účinky se mohou objevit souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů, po jeho zvládnutí či zcela nezávisle na jeho vzniku.
- Pacienti t mají být pečlivě sledováni kvůli možným známám nebo symptomům ICANS a pacienti a ošetřovatelé by měli být informováni o možném pozdním nástupu známek nebo symptomů a podle toho by měli být poučeni.

*Medián do vzniku první neurologické příhody nastalé kdykoli po infuzi KYMRIA[®].

Sledování a léčba neurologické toxicity včetně ICANS

- V prvním týdnu po infuzi by pacienti měli být sledováni 2 až 3krát nebo častěji dle uvážení lékaře, pro známky a příznaky potenciálního CRS, neurologických příhod a dalších toxicit
- Po prvním týdnu po infuzi má být pacient sledován podle uvážení lékaře
- Lékaři by měli zvážit hospitalizaci při prvních známkách/symptomech syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a/nebo ICANS
- Pacienti/opatrovníci mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení (s dojezdem do 2 hodin) s oprávněním k této léčbě alespoň 4 týdny po podání infuze

Tabulka 2: Klasifikace a léčba neurologické toxicity včetně ICANS

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů*	Kortikosteroidy a antikonvulziva
<p>Stupeň 1 Lehká nebo asymptomatická. Skóre ICE 7–9^b nebo Snížený stupeň vědomí, spontánní probuzení.</p>	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy 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.</p>
<p>Stupeň 2: Středně těžká. Skóre ICE 3–6^b nebo Snížený stupeň vědomí, probuzení hlasem.</p>	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy 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 a/nebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin.</p>
<p>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, probuzení pouze po taktilním stimulu. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: <ul style="list-style-type: none"> • 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.</p>	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy 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 (nasycovací 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/m².</p>
<p>Stupeň 3: Život ohrožující. Skóre ICE^b 0 nebo Snížený stupeň vědomí, buď: <ul style="list-style-type: none"> • pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo • stupor či kóma. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: <ul style="list-style-type: none"> • život ohrožující prolongované záchvaty (> 5 minut), nebo • opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi. Nebo motorické nálezy: <ul style="list-style-type: none"> • hluboká fokální motorická slabost jako hemiparéza nebo paraparéza. Nebo zvýšené ICP / cerebrální edém^c se známkami/symptomy jako: <ul style="list-style-type: none"> • difúzní cerebrální edém při neuroobrazovacím vyšetření nebo, • decerebrační nebo dekortikační poloha nebo, • obrna VI. kranálního nervu nebo, • edém papily nebo, • Cushingova triáda. </p>	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy 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.</p>

EEG = elektroencefalogram, ICE = encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated encephalopathy), ICP = intrakraniální tlak

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

^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 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

Pokud během neurologické toxicity existuje podezření na souběžný CRS, je nutné zahájit léčbu v souladu s doporučeními Tabulce 1 a použít agresivnější intervenci pro tyto dvě reakce uvedené v Tabulce 1 a Tabulce 2.

Reference: 1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638;

ALL, akutní lymfoblastická leukemie; CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL, difuzní velkobuněčný B-lymfom; FL, folikulární lym-fom; r/r, relabovaný/refrakterní; 2.

K rychlému výpočtu ICE skóre lze nalézt i volně přístupné online kalkulátory např. https://www.cancercalc.com/ICANS_grade.php, nebo mobilní aplikace (902.HEALTH SERVICES RESEARCH-LYMPHOID MALIGNANCIES;"My T Cell": A Smartphone Application for Guidance of CART Logistics and Management of CART & BiTE Related Toxicities).

Je však třeba si uvědomit, že držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku KYMRIA[®] není provozovatelem těchto stránek či aplikací, a tudíž nemůže být zodpovědný za úplnost a správnost poskytovaných údajů, či způsobu výpočtu. Je tudíž zcela na odpovědnosti příslušného zdravotního pracovníka, zda tyto pomůcky bude používat.

- Pacienti neurologickými příhodami by měli podstupovat diagnostiku na oportunní infekce centrálního nervového systému (CNS) a měli by být léčeni dle příslušné patofyziologie v souladu s lokálním terapeutickým standardem.
- Pokud se neurologická příhoda vyskytla souběžně s CRS, použijte léčbu podle terapeutického algoritmu CRS.
- U pacientů s vysokým rizikem epileptických záchvatů (výskyt v anamnéze) zvažte nasazení antiepileptik (např. levetiracetamu) nebo je podávejte při záchvatu.
- U encefalopatie, deliria nebo souvisejících příhod: zajistěte přiměřenou podpůrnou péči podle příslušných doporučení. Při zhoršení stavu zvažte krátkodobé podávání kortikoidů.

Sekundární malignity , včetně T-buněčného původu

- U pacientů léčených přípravkem KYMRIA[®] se mohou vyvinout sekundární malignity nebo recidiva jejich rakoviny.
- Pacienti po CAR-T cell léčbě mají být celoživotně sledováni s ohledem na výskyt sekundárních malignit.
- Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku KYMRIA[®], byly hlášeny malignity T-lymfocytů několik týdnů až let po léčbě. Vyskytly se fatální reakce. Rizikové faktory spojené s rozvojem nových malignit zahrnují protinádorové terapie (chemoterapie, radioterapie a HSCT) před nebo po infuzi přípravku KYMRIA[®] jsou. Navíc bývalé nebo současné jiné malignity naznačují vysokou genomovou nestabilitu.
- Zdravotníci by měli hlásit všechny nové sekundární malignity (následná neoplazmata) společnosti Novartis u pacientů léčených přípravkem KYMRIA[®] a měly by být učiněny opatření k testování archivovaných vzorků nádorů a/nebo DNA extrahované a uchované z krve pacienta, pokud je to možné. Pacientům by měla být nabídnuta účast v neintervenčním postautorizačních bezpečnostních studiích, aby se usnadnilo testování sekundárních malignit T-buněčného původu.

Informovanost pacientů a jim blízkých osob (ze strany lékaře)

- Ošetřující lékař by měl poskytnout pacientovi 3 materiály: příbalovou informaci přípravku KYMRIA[®], informační brožuru a kartu pacienta léčeného přípravkem KYMRIA[®]. Měl by s pacientem/ osobami jemu blízkými tyto materiály detailně projít.
- Pacienti / osoby jim blízké by si měli příbalovou informaci přípravku KYMRIA[®] a informační brožuru a Kartu Pacienta přečíst a uschovat. Ošetřující lékař by měl s pacientem / jemu blízkou osobou / pečovatelem příbalovou informaci projít a vysvětlit mu všechny nejasnosti.
- Poučte pacienty a jim blízké osoby o tom, že není možné zaručit úspěšnou výrobu přípravku pro každého pacienta a že může dojít k tomu, že jim přípravek nebude moci být aplikován v případě zjištění odchylek oproti specifikaci (Out-of-Specification, OOS) při testování konečného výrobku. V některých případech je možné přistoupit k opakované výrobě LPMT KYMRIA[®]. V případě OOS může být výrobek i tak poskytnut ošetřujícímu lékaři na základě jeho žádosti, pokud by přínos z léčby převážil rizika spojené s jeho aplikací.
- Upozorněte pacienty a jejich blízké na možnost použití překlenovací léčby a z ní vyplývajícího vzniku nežádoucích příhod pro zvládnutí jejich stavu v době výroby LPMT KYMRIA[®].

- Upozorněte pacienty a jejich blízké na možnost progresu jejich onemocnění v době výroby LPMT KYMRIAH®.
- Poučte pacienty a jim blízké osoby o tom, že před aplikací LPMT KYMRIAH® může být nutné použití krátkodobé lymfodepleční chemoterapie.
- Poučte pacienty a jim blízké osoby o rizicích vzniku CRS a neurologických příhod a o tom, že je nutné kontaktovat zdravotnické pracovníky v případě známek a příznaků souvisejících s těmito komplikacemi.
- Poučte pacienty, že po podání přípravku KYMRIAH® bude nutné po dobu alespoň 4 týdnů pobývat v dojezdové vzdálenosti do 2 hodin od nemocnice, kde byl(a) pacient/ka léčen(a). Během prvního týdne po léčbě můžete doporučit, aby se pacient/ka do nemocnice vracel(a) 2 až 3krát nebo častěji. Je to proto, aby jste mohli kontrolovat, zda léčba správně účinkuje a pomoci pacientovi/ce v případě výskytu jakýchkoliv nežádoucích účinků.
- Pacienty a jejich blízké informujte o tom, aby po dobu 3–4 týdnů po infuzi přípravku KYMRIAH® měřili dvakrát denně teplotu pacienta. Pokud naměří zvýšenou teplotu, měli by okamžitě kontaktovat svého lékaře.
- Pacienti kvůli riziku vzniku změn nebo poruch vědomí, zmatenosti a epileptických záchvatů nesmí dobu 8 týdnů po infuzi řídit dopravní prostředky, používat stroje a vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost.
- Pacienty a jejich blízké informujte o tom, že se pacient již nemůže stát dárce krve, orgánů, tkání či jiných buněk.

KYMRIAH®: Registr dat pacientů a hlášení nežádoucích příhod

Hlášení nežádoucích účinků (SÚKL, Novartis) a nežádoucích příhod (registry)

- Lékaři by měli pacientům léčeným přípravkem KYMRIAH® nabídnout zařazení do registrů CAR-T pro buněčnou léčbu, spravovaných odbornými společnostmi CIBMTR nebo EBMT, aby bylo zajištěno přiměřené sledování bezpečnosti a účinnosti až 15 let po infuzi
- Pracovníci ve zdravotnictví by měli hlásit nežádoucí účinky přípravku KYMRIAH® na adresu Státního ústavu pro kontrolu léčiv **farmakovigilance@sukl.gov.cz** nebo společnosti Novartis na adresu <https://report.novartis.com> /e-mailem na **safety.cz@novartis.com** či telefonicky na číslo **+420 225 775 111**. Rovněž jsou pracovníci ve zdravotnictví žádáni o zadávání těchto nežádoucích účinků spolu s nežádoucími příhodami do výše uvedených registrů.
- Do hlášení nežádoucích účinků by měli pracovníci ve zdravotnictví především vždy zahrnout číslo šarže (Batch ID).

CRS, syndrom z uvolnění cytokinů; **SPC**, souhrn údajů o přípravku; **CIBMTR**, Center for International Blood and Marrow Transplant Research (Výzkumné centrum pro transplantaci krve a kostní dřeně); **EBMT**, European Group for Blood and Marrow Transplant (Evropská společnost pro transplantaci krve a kostní dřeně), LPMT, léčivý přípravek moderní terapie.

Selhání výroby a výrobek, který není v souladu se specifikací (Out-of-Specification product)

Popis procesu uvolnění výrobku neodpovídajícího specifikaci (Out-of-Specification product)

- V některých případech není možné vyrobit LPMT KYMRIAH®, odpovídající specifikaci, a to z důvodu individuálních vlastností materiálu od pacienta či pro selhání výroby.
- V případě, že LPMT KYMRIAH® nelze vyrobit či výrobek neodpovídá specifikaci (Out-of-Specification, OOS), společnost Novartis co nejdříve informuje ošetřujícího lékaře ve shodě s GMP (správná výrobní praxe) pro léčivé přípravky moderní terapie (LPMT), část 11.5, svazek 4 tak, aby bylo možné přijmout příslušná opatření z pohledu bezpečnosti pacienta.
- V případě, že výrobní šarže LPMT KYMRIAH® naplní definici OOS, společnost Novartis zahájí proces zhodnocení předpokládané účinnosti a bezpečnostních rizik, týkajících se konkrétní odchylky kvality. Posouzení vezme v úvahu předchozí dostupné a v literatuře publikované klinické zkušenosti s infuzí přípravku KYMRIAH® v klinických studiích a komerčním sektoru. Důležité je, že výsledkem posouzení není doporučení použít přípravek, ale posouzení je provedeno s cílem informovat lékaře o předpokládaných rizicích v případě použití této šarže přípravku.
- Výsledek zhodnocení rizika společnosti Novartis je komunikován ošetřujícímu lékaři tak, aby mohl nezávisle posoudit poměr přínosu a rizik dané šarže přípravku a nakonec buď požádat o dodání přípravku pro aplikaci, nebo zvážit jinou alternativu, jako např. jinou protinádorovou léčbu nebo opakovanou výrobu nové šarže (pokud to dovolí stav pacienta).
- Pacientovi léčenému výše popsaným výrobkem OOS by měla být nabídnuta možnost zadání údajů o průběhu léčby do registrů pro buněčnou terapii a tím i účast na 15letém sledování.

LPMT, léčivé přípravky moderní terapie; **OOS**, přípravek neodpovídající specifikaci.

Novartis s.r.o.
Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4,
tel.+420 225 775 111
info.cz@novartis.com
www.novartis.cz

CZXXXXXXXXXX/XX/XXXX

Verze: 4
Schváleno SÚKL: 02/2026