

Edukační materiál

YESCARTA®▼ Disperze pro infuzi (axicabtagenum ciloleucelum)

Důležité informace o bezpečnosti pro minimalizaci rizika syndromu z uvolnění cytokinů a závažných neurologických nežádoucích účinků 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

PŘEHLED TABULEK	2
PŘEHLED ZKRATEK A DEFINIC	3
1. INDIKACE	4
2. ÚČEL EDUKAČNÍHO MATERIÁLU	5
3. JAK POUŽÍVAT TUTO BROŽURU	5
4. CO JE PŘÍPRAVEK YESCARTA	5
5. FAKTORY, KTERÉ JE NUTNO ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM PŘÍPRAVKU YESCARTA	6
6. POKYNY PRO LÉČBU SYNDROMU Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ	6
7. POKYNY PRO LÉČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	10
8. SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU YESCARTA	13
9. POUČENÍ PACIENTA	14
10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	14

PŘEHLED TABULEK

Tabulka 1. Příznaky spojené s CRS	6
Tabulka 2. Stupně závažnosti CRS (bez neurologických nežádoucích účinků)	8
Tabulka 3. Stupně závažnosti CRS a jeho léčba	9
Tabulka 4. Příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky	10
Tabulka 5. Stupně závažnosti a léčba neurologických nežádoucích účinků	11

PŘEHLED ZKRATEK A DEFINIC

Zkratka/Výraz	Definice/Vysvětlení
ADL	Index aktivity během běžné denní činnosti (Activities of Daily Living)
ASCT	Autologní transplantace kmenových buněk
CAR	Chimérický antigenní receptor
CD	Klasifikace povrchových antigenů (Cluster of differentiation)
CI	Interval spolehlivosti
CNS	Centrální nervový systém
CR	Kompletní léčebná odpověď
CRS	Syndrom z uvolnění cytokinů
CVVHD	Kontinuální venovenózní hemodialýza
DLBCL	Difuzní velkobuněčný B-lymfom
EK	Evropská komise
EEG	Elektroencefalogram
HCP	Zdravotnický pracovník
HLH/MAS	Hemofagocytující lymfohistiocytóza / syndrom aktivace makrofágů
MRI	Magnetická rezonance
PIL	Příbalová informace pro pacienta
RMP	Plán řízení rizik
SmPC	Souhrn údajů o přípravku

1. INDIKACE

Přípravek YESCARTA je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) a primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Přípravek YESCARTA (axicabtagenum ciloleucelum) byl schválen Evropskou komisí (EK) společně s plánem řízení rizik (RMP) zajišťujícím pozitivní poměr rizika a prospěšnosti. Podání přípravku YESCARTA může vést k závažným, život ohrožujícím či fatálním reakcím, jako je syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) a závažné neurologické nežádoucí účinky.

Přípravek YESCARTA smí být podáván pouze v centrech s oprávněním k této léčbě a pouze zdravotnickými pracovníky (HCP), kteří byli řádně seznámeni s příslušnými edukačními materiály. Na pracovišti musí být zajištěna přítomnost tocilizumabu.

Jako součást opatření pro minimalizaci rizik spojených s léčbou přípravkem YESCARTA (axicabtagenum ciloleucelum) musí dané klinické pracoviště získat příslušné oprávnění pro léčbu před prvním objednáním tohoto přípravku.

2. ÚČEL EDUKAČNÍHO MATERIÁLU

Tato brožura obsahuje informace, jak hlásit závažné nežádoucí účinky spojené s podáváním přípravku YESCARTA, a to CRS a závažné neurologické nežádoucí účinky, dále pak informace o sledování těchto nežádoucích účinků. Tento edukační materiál se rovněž zaměřuje na to, jak zvládnout příznaky spojené s CRS a závažnými neurologickými nežádoucími účinky.

Všichni pacienti nebo jejich pečovatelé musí od svého ošetřujícího lékaře obdržet kartu pacienta, na níž jsou uvedeny informace o příznacích CRS a závažných neurologických nežádoucích účincích a o nutnosti hlásit tyto příznaky okamžitě svému ošetřujícímu lékaři. Ošetřující lékaři mají rovněž poučit pacienty, aby nosili kartu pacienta neustále při sobě a ukázali ji všem lékařům, kteří je budou případně léčit.

Podrobnější popis těchto a dalších nežádoucích účinků naleznete v úplné verzi souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a příbalové informaci pro pacienta (PIL) přípravku YESCARTA. Před předepsáním přípravku si prostudujte tuto brožuru. To Vám umožní lépe pochopit:

- jakým způsobem se přípravek YESCARTA používá,
- jak rozpoznat závažné nežádoucí účinky, jako jsou CRS a závažné neurologické nežádoucí účinky,
- jak tyto nežádoucí účinky vhodným způsobem léčit,
- jak používat kartu pacienta,
- jak zajistit, aby byly nežádoucí účinky dostatečně a náležitě hlášeny.

Informace v této brožuře jsou určeny zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na léčbě pacientů přípravkem YESCARTA.

Potřebujete-li další výtisky karty pacienta, obraťte se prosím na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR, společnost Gilead Sciences s.r.o, medinfo.cz@gilead.com.

Žádáme všechny zdravotnické pracovníky (HCP), aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. K nahlášení nežádoucího účinku spojeného s užíváním přípravku YESCARTA prosím kontaktujte Státní ústav pro kontrolu léčiv (viz bod 10.).

3. JAK POUŽÍVAT TUTO BROŽURU

Tato brožura Vám pomůže:

- rozpoznat pacienty s CRS nebo závažnými neurologickými nežádoucími účinky,
- vyloučit alternativní příčiny hlášených příznaků,
- určit stupeň závažnosti CRS nebo závažných neurologických nežádoucích účinků,
- zajistit příslušnou léčbu CRS nebo závažných neurologických nežádoucích účinků podle stupně jejich závažnosti, tak jak je uvedeno níže.

4. CO JE PŘÍPRAVEK YESCARTA

YESCARTA je imunoterapeutický přípravek vyrobený z geneticky modifikovaných autologních T-buněk, které se vážou na nádorové buňky a normální B-buňky exprimující povrchový antigen CD19. Po navázání anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR) T-buňky na cílové buňky exprimující CD19 se aktivují kostimulační domény CD28 a CD3-zeta downstream signální kaskády, což vede k aktivaci T-buněk, jejich proliferaci, získání efektorových funkcí a k sekreci zánětlivých cytokinů a chemokinů. Tato kaskáda vede k apoptóze a nekróze cílových buněk exprimujících CD19. Přípravek YESCARTA je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) po dvou či více liniích předchozí systémové léčby.

5. FAKTORY, KTERÉ JE NUTNO ZVÁŽIT PŘED PODÁNÍM PŘÍPRAVKU YESCARTA

- Jako součást opatření pro minimalizaci rizik spojených s léčbou přípravkem YESCARTA musí dané klinické pracoviště získat příslušné oprávnění pro léčbu před prvním objednávkou tohoto přípravku.
- Přípravek YESCARTA smí být podáván pouze v centrech s oprávněním k této léčbě. Toto centrum musí před podáním infuze přípravku YESCARTA zajistit dostupnost alespoň 4 dávek tocilizumabu (inhibitor receptoru interleukinu-6) pro každého léčeného pacienta tak, aby mohl být podán do dvou hodin, pokud to bude zapotřebí k léčbě CRS.
- Pacienti mají být prvních 10 dnů po podání infuze denně sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS, neurologické nežádoucí účinky či jiné toxicity. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních příznacích CRS a/nebo neurologických příhod. Po uplynutí prvních 10 dnů po podání infuze má být pacient sledován dle uvážení lékaře.
- Je doporučeno, aby od druhého týdne po podání infuze ošetřující lékař či jiný zdravotnický pracovník podílející se na léčbě každý týden zatelefonoval pacientovi.
- Pacienti mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty, a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání infuze.
- Organizace European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) provozuje registr pro následné sledování pacientů, kterým byl podán přípravek YESCARTA. Další informace získáte na adrese: registryhelpdesk@ebmt.org.

Vzhledem k rizikům souvisejícím s léčbou přípravkem YESCARTA je nutné podání infuze odložit, pokud se u pacienta objeví některý z následujících stavů:

- Přetrvávající závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, kardiovaskulární reakce nebo hypotenze) včetně závažných nežádoucích účinků z předcházející chemoterapie.
- Aktivní nekontrolovaná infekce nebo zánětlivé onemocnění.
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease; GVHD).

Přípravek YESCARTA se nemá pacientům podávat až do doby, než budou tyto stavy vyřešeny.

6. POKYNY PRO LÉČBU SYNDROMU Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ

Tabulka 1. Příznaky spojené s CRS

SYNDROM Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ	
CRS může postihnout jakýkoli orgán. Níže jsou uvedeny běžné příznaky:	
Pyrexie	Zimnice
Únava	Porucha funkce ledvin
Srdeční selhání	Bolest hlavy
Tachykardie	Malátnost
Srdeční arytmie	Zvýšení hladiny transamináz
Dyspnoe	Nevolnost
Hypoxie	Prŕjem
Syndrom kapilárního úniku	Hypotenze

CRS se vyskytl u 93 % pacientů. U 11 % těchto pacientů se jednalo o CRS stupně 3 nebo vyššího (závažný, život ohrožující a fatální). Medián doby do nástupu CRS byl 2 dny (rozmezí: 1–12 dnů) a medián trvání (doba do odeznění) byl 7 dnů (rozsah: 2–29 dnů). Devadesát osm procent (98 %) pacientů se z CRS zotavilo.

Nejčastějšími příznaky spojenými s CRS jsou pyrexie (83 %), hypotenze (44 %), tachykardie (24 %), hypoxie (23 %) a zimnice (20 %). Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS, zahrnovaly akutní poškození ledvin, atriální fibrilaci, ventrikulární tachykardii, zástavu srdce, srdeční selhání, syndrom kapilárního úniku, hypotenzi, hypoxii a hemofagocytující lymfohistiocytózu / syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS).

Pacienti mají být prvních 10 dnů po podání infuze denně sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS, neurologické nežádoucí účinky či jiné toxicity. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních příznacích CRS a/nebo neurologických příhod. Po uplynutí prvních 10 dnů od podání infuze má být pacient sledován dle uvážení lékaře. Pacienti mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty, a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání infuze.

Přípravek YESCARTA se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi nebo zánětlivým onemocněním až do doby, než jsou tyto stavy vyřešeny. Stanovení diagnózy CRS vyžaduje vyloučení jiných možných příčin systémové zánětlivé odpovědi, včetně infekce. V případě febrilní neutropenie má být pacient vyšetřen na infekci a léčen širokospektrálními antibiotiky, podáním tekutin a další podpůrnou léčbou dle zdravotní indikace.

Je známo, že CRS je spojen s dysfunkcí koncového orgánu (např. jaterní, renální, srdeční a plicní). Kromě toho může při CRS dojít ke zhoršení základních orgánových patologií. Pacienti s klinicky významnou poruchou srdeční funkce mají být léčeni podle postupů pro intenzivní péči a musí být zvážena příslušná opatření, například echokardiografie. Hemofagocytující lymfohistiocytóza / syndrom aktivace makrofágů se projevuje podobnými příznaky jako CRS. U pacientů se závažným nebo na léčbu nereagujícím CRS je třeba zvážit vyšetření na HLH/MAS.

Pacienti, u kterých dojde k CRS stupně 2 nebo vyšší (např. hypotenze neodpovídající na podání tekutin nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku), mají být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdce a pulzní oxymetrie. U pacientů, u kterých dojde k závažnému CRS, zvažte provedení echokardiogramu pro posouzení srdeční funkce. U závažného nebo život ohrožujícího CRS zvažte podpůrnou terapii na jednotce intenzivní péče.

Buňky obsažené v přípravku YESCARTA se po podání tocilizumabu a kortikosteroidů dále množí a perzistují. Při léčbě CRS souvisejícího s podáním přípravku YESCARTA se nedoporučuje použití antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Existují léčebné postupy ke zmírnění některých příznaků CRS u pacientů léčených přípravkem YESCARTA (další podrobnosti viz tabulka 3).

V tabulce 2 jsou popsány stupně CRS dle Leeových kritérií*:

Tabulka 2. Stupně závažnosti CRS (bez neurologických nežádoucích účinků)

Stupeň dle Leeo	Příznaky
Stupeň 1	Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost)
Stupeň 2	Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni Potřeba kyslíku < 40 % FiO ₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2
Stupeň 3	Příznaky vyžadují intenzivní intervenci a reagují na ni Potřeba kyslíku ≥ 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku vazopresoru nebo několik vazopresorů nebo orgánová toxicita stupně 3 nebo zvýšení hladiny transamináz stupně 4
Stupeň 4	Život ohrožující příznaky Nutnost ventilační podpory nebo kontinuální venovenózní hemodialýzy nebo orgánová toxicita stupně 4 (vyjma zvýšení hladiny transamináz)

* Lee D, Gardner R, Porter D, et al. How I treat: current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014; 124(2):188-195.

Tabulka 3. Stupně závažnosti CRS a jejich léčba

Stupeň CRS ^a	Podpůrná péče	Tocilizumab	Kortikosteroidy	Návazné kroky
<p>Stupeň 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nevolnost, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost) 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardní podpůrná péče • Pečlivě sledujte neurologický stav 	<p>Neaplikuje se.</p>	<p>Neaplikuje se.</p>	<p><u>Bez zlepšení do 24 hodin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg)
<p>Stupeň 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni • Potřeba kyslíku < 40 % FiO₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin či nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuální srdeční telemetrie a pulzní oxymetrie dle indikace • Bolus i.v. tekutin při hypotenzi podáním 0,5 až 1,0 l izotonických tekutin • Podpora vazopresorem při hypotenzi nereagující na i.v. tekutiny • Doplnkový kyslík dle indikace 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg) • Opakujte podání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby, pokud stav nereaguje na i.v. tekutiny nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku; maximálně 3 dávky během 24 hodin. Celkem maximálně 4 dávky, pokud nenastane klinické zlepšení příznaků CRS 	<ul style="list-style-type: none"> • Nedojde-li do 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu ke zlepšení, postupujte dle pokynů pro stupeň 3 	<p><u>Zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků uvedených výše • Pokud bylo zahájeno podávání kortikosteroidů: Pokračujte v používání kortikosteroidů, dokud nežádoucí účinek nedosáhne stupně 1 nebo nevymizí, poté dávku postupně snižujte po dobu 3 dnů <p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků u stupně 3 (níže)
<p>Stupeň 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Příznaky vyžadují intenzivní intervenci a reagují na ni • Potřeba kyslíku ≥ 40 % FiO₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku vazopresoru nebo několik vazopresorů nebo orgánová toxicita stupně 3 nebo zvýšení hladiny transamináz stupně 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Léčba na jednotce intenzivní péče 	<ul style="list-style-type: none"> • Podle stupně 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 1 mg/kg i.v. 2x denně nebo ekvivalentní množství dexamethasonu (např. 10 mg intravenózně každých 6 hodin)^b 	<p><u>Zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků uvedených výše • Pokračujte v používání kortikosteroidů, dokud nežádoucí účinek nedosáhne stupně 1 nebo nevymizí, poté dávku postupně snižujte po dobu 3 dnů <p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků pro stupeň 4 (níže)
<p>Stupeň 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Život ohrožující příznaky • Nutnost ventilační podpory nebo kontinuální venovenózní hemodialýzy (CVVHD) • Orgánová toxicita stupně 4 (vyjma transaminitidy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dle stupně 3 • Může být nutná mechanická ventilace a/nebo náhrada funkce ledvin 	<ul style="list-style-type: none"> • Dle stupně 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Vysokodávkové kortikosteroidy: methylprednisolon 1 000 mg/den i.v. x 3 dny 	<p><u>Zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků uvedených výše • Pokračujte v používání kortikosteroidů, dokud nežádoucí účinek nedosáhne stupně 1 nebo nevymizí, poté dávku postupně snižujte po dobu 3 dnů <p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvažte přidání alternativních imunosupresiv

^a [Lee D, Gardner R, Porter D, et al. How I treat: current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124(2):188-195]

7. POKYNY PRO LÉČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Tabulka 4. Příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky

NEUROLOGICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	
Níže jsou uvedeny běžné příznaky:	
Záchvaty	Ataxie
Somnolence	Zhoršení paměti
Bolest hlavy	Změny mentálního stavu
Zmatenost	Halucinace
Agitace	Snížená úroveň vědomí
Poruchy řeči	Delirium
Třes	Dysmetrie
Encefalopatie	

Neurologické nežádoucí účinky se ve studii vyskytovaly u 67 % pacientů, z toho se jednalo o nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyšší (závažné, život ohrožující) u 32 % pacientů. Medián doby do nástupu činil 5 dnů (rozmezí 1–17 dnů). Medián trvání (doba do odeznění) činil 13 dnů (rozsa 1–191 dnů). Čtyři pacienti zemřeli z jiných příčin před vyřešením neurologických nežádoucích účinků. Většina pacientů se z neurologických nežádoucích účinků zotavila, s výjimkou 4 pacientů, u nichž v době úmrtí docházelo k neurologickým nežádoucím účinkům; smrt byla způsobena jinými příčinami.

Nejčastější příznaky spojené s neurologickými nežádoucími účinky zahrnovaly encefalopatii (58 %), bolest hlavy (40 %), třes (31 %), závratě (21 %), afázii (18 %) a delirium (17 %). Závažné nežádoucí účinky včetně encefalopatie (22 %), afázie (4 %), deliria (4 %) a záchvatů (1 %) byly hlášeny u pacientů, kterým byl podán přípravek YESCARTA. U pacientů léčených přípravkem YESCARTA se vyskytly závažné a fatální případy otoku mozku.

U pacientů s lymfomy postihujícími centrální nervový systém jsou omezené zkušenosti s léčbou přípravkem YESCARTA. Pacienti s poruchami CNS v anamnéze, jako jsou záchvaty nebo cerebrovaskulární ischemie, mohou být vystaveni zvýšenému riziku. Pacienti mají být po podání infuze sledováni ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k léčbě nejméně denně po dobu 10 dnů, zda se u nich neobjeví příznaky neurologické toxicity. Po uplynutí prvních 10 dnů po podání infuze mají být pacienti sledováni dle uvážení lékaře.

Pacienti, u kterých dojde k výskytu neurologické toxicity stupně 2 nebo vyššího, mají být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdce a pulzní oxymetrie. U závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity zvažte podpůrnou terapii na jednotce intenzivní péče. Existují léčebné postupy ke zmírnění neurologických nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem YESCARTA (další podrobnosti viz tabulka 5). Pacienti mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty, a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání infuze za účelem sledování příznaků neurologických nežádoucích účinků. Poučte pacienty, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví jakékoli příznaky neurologických nežádoucích účinků.

Tabulka 5. Stupně závažnosti a léčba neurologických nežádoucích účinků

Neurologický nežádoucí účinek (Vyhodnocení stupně dle CTCAE 4.03)	Podpůrná péče	Souběžné CRS	Bez souběžného CRS ^c	Návazné kroky
<p>Stupeň 1</p> <p>Příklady zahrnují:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somnolence – mírná ospalost • Zmatenost – mírná dezorientace • Encefalopatie – mírně omezující běžné denní činnosti (ADL) • Dysfázie – nenarušená schopnost komunikovat 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardní podpůrná péče • Pečlivě sledujte neurologický stav • Zvažte podání profylaktické nesedativní antiepileptické medikace, např. levetiracetamu 	<p>Nevztahuje se</p>	<p>Nevztahuje se</p>	<p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokračujte v podpůrné péči
<p>Stupeň 2</p> <p>Příklady zahrnují:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somnolence – středně závažná, omezující instrumentální ADL • Zmatenost – středně závažná dezorientace • Encefalopatie – omezující instrumentální ADL • Dysfázie – středně závažná, narušující schopnost spontánně komunikovat • Záchvat(y) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuální srdeční telemetrie a pulzní oxymetrie dle indikace • Pečlivě sledujte neurologický stav pomocí sériových neurologických vyšetření zahrnujících vyšetření očního pozadí oftalmoskopem a skóre na Glasgowské stupnici hloubky bezvědomí (Glasgow Coma Scale). Zvažte konzultaci neurologa. • Proveďte zobrazení mozku (např. MRI), EEG a lumbální punkci (s měřením otevíracího tlaku (opening pressure)), nejsou-li kontraindikace. • Zvažte podání profylaktické nesedativní, antiepileptické medikace 	<p><u>Souběžný CRS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v. po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg) • Opakujte podání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby, pokud stav nereaguje na i.v. tekutiny nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku; maximálně 3 dávky během 24 hodin. Maximálně celkem 4 dávky, pokud nenastane klinické zlepšení příznaků CRS. Pokud nedojde ke zlepšení příznaků v období 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu, podávejte dexamethason^a 10 mg i.v. každých 6 hodin, pokud se již nepodávají jiné kortikosteroidy. Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů. 	<p><u>Bez souběžného CRS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů 	<p><u>Zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte, jak je uvedeno výše • Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů <p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků pro stupeň 3 (níže)

Tabulka 5. Stupně závažnosti a léčba neurologických nežádoucích účinků

Neurologický nežádoucí účinek (Vyhodnocení stupně dle CTCAE 4.03)	Podpůrná péče	Souběžné CRS	Bez souběžného CRS ^c	Návazné kroky
<p>Stupeň 3</p> <p>Příklady zahrnují:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somnolence – otupělost nebo stupor • Zmatenost – závažná dezorientace • Encefalopatie – omezující personální ADL • Dysfázie – závažné receptivní nebo expresivní charakteristiky, narušující schopnost číst, psát nebo srozumitelně komunikovat 	<ul style="list-style-type: none"> • Podle stupně 2 • Léčba na jednotce intenzivní péče • Zvažte podání profylaktické neseďativní, antiepileptické medikace 	<ul style="list-style-type: none"> • Podávejte tocilizumab dle stupně 2 • Navíc podejte dexamethason 10 mg i.v. s první dávkou tocilizumabu a dávku opakujte každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů 	<p><u>Zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte, jak je uvedeno výše • Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů <p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte dle kroků u stupně 4 (níže)
<p>Stupeň 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Život ohrožující následky • Indikována urgentní intervence • Nutnost mechanické ventilace • Zvažte možnou přítomnost otoku mozku 	<ul style="list-style-type: none"> • Dle stupně 3 • Mechanická ventilace může být nutná • Zvažte podání profylaktické neseďativní, antiepileptické medikace 	<ul style="list-style-type: none"> • Podávejte tocilizumab dle stupně 2 • Navíc podejte methylprednisolon v dávce 1000 mg i.v. denně s první dávkou tocilizumabu a pokračujte v podávání methylprednisolonu v dávce 1000 mg i.v. denně po dobu dalších 2 dnů; pokud dojde ke zlepšení, dále postupujte, jak je uvedeno výše. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vysokodávkové kortikosteroidy: podávejte methylprednisolon^b 1 000 mg/den i.v. x 3 dny; pokud dojde ke zlepšení, dále postupujte, jak je uvedeno výše. 	<p><u>Zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postupujte, jak je uvedeno výše • Pokračujte v podávání methylprednisolonu, dokud příhoda nedosáhne stupně 1 nebo nižšího, pak postupně snižujte dávku po dobu 3 dnů <p><u>Bez zlepšení</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvažte alternativní imunosupresiva

^a Nebo ekvivalentní dávka methylprednisolonu [1 mg/kg]

^b Ekvivalentní dávka dexamethasonu je 188 mg/den

^c Bez souběžného CRS: tocilizumab není indikován

8. SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU YESCARTA

Doporučení po podání infuze přípravku YESCARTA:

- Pacienti mají být prvních 10 dnů po podání infuze denně sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky možného CRS, neurologické nežádoucí účinky a jiné toxicity.
- Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních příznacích CRS a/nebo neurologických nežádoucích účinků.
- Pacienti mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty, aby mohli být sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky CRS a neurologické nežádoucí účinky.
- Ošetřující lékař či jiný zdravotnický pracovník podílející se na léčbě má každý týden pacientovi telefonovat, zda se u něj neobjevují příznaky CRS a neurologické nežádoucí účinky.
- Pacienti mají být poučeni, že pokud se u nich objeví jakékoli příznaky CRS nebo neurologických nežádoucích účinků, mají ihned navštívit dané centrum (nebo nejbližší nemocnici, pokud se cestování nepovažuje za bezpečné), kde zhodnotí nutnost hospitalizace a léčby, která zahrnuje podpůrnou péči a užívání tocilizumabu a/nebo kortikosteroidů.

Níže uvedený kontrolní seznam má ošetřujícímu lékaři či jinému zdravotnickému pracovníkovi podílejícímu se na léčbě pomoci vyhodnotit při týdenních telefonátech stav pacienta. Tento seznam není vyčerpávající. Na základě níže uvedených odpovědí ošetřující lékař dle svého uvážení pozve pacienta k vyšetření.

OBECNÉ	ANO	NE
Máte horečku?		
Máte zimnici?		
Trpíte nevolností nebo zvracením?		
Máte potíže se spánkem?		
Máte problémy zůstat vzhůru?		
Máte závratě nebo jdou na vás mdloby?		
Máte bolesti hlavy?		
Pocítujete ztrátu rovnováhy nebo koordinace?		
Máte obtíže při mluvení nebo se zajíkáte?		
Jste zmatený/zmatená nebo dezorientovaný/dezorientovaná?		
Vyskytují se u vás neobvyklé pohyby těla?		
Točí se vám hlava, když vstanete?		
Máte potíže s porozuměním číslům nebo počítáním?		
Máte potíže se psaním?		
Vyskytuje se u vás dušnost nebo zrychlený dech?		
Máte potíže s dýcháním?		
Máte bušení srdce?		
Jste unavenější než před infuzí přípravku YESCARTA?		

9. POUČENÍ PACIENTA

Informujte pacienta o rizicích CRS a neurologických nežádoucích účinků. Včasná diagnóza a náležitá léčba CRS a neurologických nežádoucích účinků jsou zásadní pro minimalizaci život ohrožujících komplikací. Připomeňte pacientovi, aby neléčil žádný z těchto příznaků bez souhlasu svého lékaře. Poučte pacienta, aby okamžitě kontaktoval svého ošetřujícího lékaře a/nebo vyhledal okamžitou zdravotní pomoc, pokud se u něj objeví příznaky spojené s CRS a/nebo neurologickými nežádoucími účinky, které zahrnují:

- horečku (např. teplota nad 38 °C),
- dechové potíže,
- zimnici nebo třesavku,
- zmatenost,
- sníženou úroveň vědomí,
- záchvaty,
- třes,
- závratě nebo točení hlavy,
- silnou nevolnost, zvracení nebo průjem,
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep,
- silnou únavu nebo slabost.

Předejte pacientovi nebo jeho pečovateli kartu pacienta pro přípravek YESCARTA. Poučte pacienta, aby nosil kartu pacienta neustále při sobě a předložil ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na jeho léčbě.

Po podání infuze přípravku YESCARTA pacientům doporučte, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě ve vzdálenosti nejvýše 2 hodiny cesty, a to po dobu nejméně 4 týdnů, aby bylo možno sledovat příznaky CRS nebo neurologických nežádoucích účinků.

10. HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Tato informace může být také hlášena místnímu zástupci držitele rozhodnutí o registraci v ČR, společnost Gilead Sciences s.r.o, drugsafety.czech@gilead.com, telefonní číslo: +420 222 191 512.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Máte-li nějaké otázky nebo potřebujete další informace, obraťte se prosím na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR, společnost Gilead Sciences s.r.o, medinfo.cz@gilead.com, telefonní číslo: +420 910 871 986.