

# DĚTSKÁ HEMATOLOGIE

Lucie Šrámková  
Jan Starý  
Dagmar Pospíšilová  
a kolektiv

# JÁ JSEM KYMIRIAH



**Protože  
chci umožnit svému  
imunitnímu systému  
bojovat.<sup>1</sup>**

Ilustrativní foto. Nejedná se o skutečného pacienta.

## TERAPEUTICKÉ INDIKACE | KYMIRIAH® (tisagenlecleucel) je indikován k léčbě<sup>1</sup>:

- pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu,
- dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními difúzními velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie,
- je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie.

**KYMIRIAH®**  
(tisagenlecleucel) Dispersion  
for IV infusion

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

**Zkrácená informace o přípravku • Kymriah 1,2 × 10<sup>6</sup> – 6 × 10<sup>6</sup> buněk infúzní disperze • Složení: **Léčivá látka:** Tisagenlecleucel - autologní T-lymfocyty geneticky modifikované k expresi anti-CD19 chimerického antigenního receptoru (životaschopné CAR pozitivní T-lymfocyty). **Indikace:** Přípravek Kymriah je indikován k léčbě pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu, k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními difúzními velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie a k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie. **Dávkování:** Přípravek Kymriah musí být podáván ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě. Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou hematologických malignit a je vyškolen pro podání přípravku Kymriah a péči o pacienty léčené tímto přípravkem. Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici toxičumab pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů a vybavení pro emergentní péči. Zdravotnické zařízení musí mít v rozmezí 8 hodin přístup k dalším dávkám toxičumabu. Přípravek Kymriah je určen pouze pro autologní použití. **Dávkování u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL:** Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg a méně: 0,2 až 5 × 10<sup>6</sup> životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti. Pacienti s tělesnou hmotností nad 50 kg: 0,1 až 2,5 × 10<sup>6</sup> životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti). **Dávkování u dospělých pacientů s DLBCL a FL:** 0,6 až 6 × 10<sup>6</sup> životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti). Pro minimalizaci potenciální akutní reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem a difenhydraminem nebo jiným H1 antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Kymriah. Kortikosteroidy se nemají nikdy užívat s výjimkou život ohrožujícího stavu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Musí být zvaženy kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění/upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost, má být uchováván název přípravku, číslo šarže a jméno pacienta po dobu 30 let. Infuze přípravku Kymriah má být pozdržena, pokud má pacient jakýkoliv z následujících stavů: nevyřešené závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, srdeční reakce nebo hypotenze) z předchozích chemoterapií, aktivní nekontrolovaná infekce, akutní reakce štepů proti hostiteli, významné klinické zhoršení nádorové záležitosti leukémie nebo rychlá progresse lymfomu po lymfodepleční chemoterapii. Zdravotnické pracovníci, kteří podávají přípravek Kymriah, musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit. Pacienti léčení přípravkem Kymriah nemají darovat krev ani poskytovat svoje orgány, tkáně nebo buňky. Po podání infuze přípravku Kymriah byl často pozorován syndrom z uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících stavů. Ve většině případů došlo k rozvoji syndromu z uvolnění cytokinů mezi 1. až 10. dnem (medián doby nástupu 3 dny) po podání infuze přípravku Kymriah u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL, mezi 1. až 9. dnem (medián nástupu 3 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s DLBCL a mezi 1. až 14. dnem (medián nástupu 4 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s FL. Medián doby do vyřešení syndromu z uvolnění cytokinů byl 8 dnů u pacientů s B-lymfocytární ALL, 7 dnů u pacientů s DLBCL a 4 dny u pacientů s FL. Při podávání přípravku Kymriah se často vyskytují neurologické nežádoucí účinky, zejména encefalopatie, stav zmatenosti nebo delirium. Většina neurologických nežádoucích účinků se objevila během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah a byly přechodné. Pacienti s aktivní nekontrolovanou infekcí nemají zahajovat léčbu přípravkem Kymriah, dokud není infekce zcela vyřešena. Po podání infuze přípravku Kymriah se u pacientů často vyskytují závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí. Pacienti mají být sledováni pro známky a příznaky infekce. Po podání infuze přípravku Kymriah byla u pacientů často pozorována febrilní neutropenie, která může probíhat souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů. Cytopenie se může projevovat po dobu několika týdnů následujících po lymfodepleční chemoterapii a podání infuze přípravku Kymriah. U pacientů léčených přípravkem Kymriah se mohou vyvinout sekundární malignity nebo relapsy jejich rakoviny. <sup>1</sup> Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Kymriah, byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce. <sup>2</sup> Kvůli sekundárním malignitám mají být pacienti caeloživotně sledováni. Hypogamaglobulinémie a agamaglobulinémie se mohou vyskytnout u pacientů po podání infuze přípravku Kymriah. Po léčbě přípravkem Kymriah je třeba monitorovat hladiny imunoglobulinů. Přiležitostně by se pozoroval TLS, který může být závažný. Pro minimalizaci rizika TLS mají pacienti se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží před podáním přípravku Kymriah dostat allopurinol nebo alternatívní profylaxi. Nedoporučuje se, aby byli pacienti podání přípravku Kymriah během 4 měsíců od alogenní transplantace kmenových buněk. Leukaferezni materiál od pacientů pozitivně testovaných na HBV, HCV a HIV nebudou akceptovány pro výrobu přípravku Kymriah. Přípravek Kymriah se nedoporučuje, pokud má pacient labující CD19-negativní leukemii po předchozí anti-CD19 terapii. Tento léčivý přípravek obsahuje pomocné látky dextran a dimethylsulfoxid (DMSO). Každá z těchto pomocných látek může po parenterálním podání způsobit anafylaktickou reakci po parenterálním podání. Pacienti, kterým nikdy dříve nebyl podán dextran a DMSO, mají být pečlivě sledováni během prvních minut infuze. **Interakce:** Vakcinace vakcínami se nedoporučuje alespoň 6 týdnů před začátkem lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Kymriah a do zotavení imunity po léčbě přípravkem Kymriah. Těhotenství a kojení: Před zahájením léčby přípravkem Kymriah je nutné ženám ve fertilním věku provést těhotenství test. Podávání přípravku Kymriah se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotenství po ukončení léčby přípravkem Kymriah má být diskutováno s ošetřujícím lékařem. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Kymriah má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnému rozvoji neurologických nežádoucích účinků, včetně změn duševního stavu nebo epileptických záchvatů, jsou pacienti, kteří dostávají přípravek Kymriah, vystaveni riziku změněného nebo sníženého vědomí nebo ztráty koordinace a musí se zdržet řízení nebo obsluhy těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů po dobu 8 týdnů po podání infuze. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce neznámého původu, virové infekce, bakteriální infekce, anémie, febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, hypogamaglobulinémie, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypofosfatémie, bolest hlavy, encefalopatie, tachykardie, krvácení, hypertenze, arytmie, hypotenze, kašel, dyspnoe, hypoxie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, vyrážka, artralgie, muskuloskeletální bolest, akutní selhání ledvin, pyrexie, únava, otok, bolest, snížený počet lymfocytů, snížený počet leukocytů, snížená hladina hemoglobinu, snížený počet neutrofilů, snížený počet trombocytů, zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Časté: mykotické infekce, hemofagocytární lymfositicytóz, leukopenie, pancytopenie, koagulopatie, lymfopenie, reakce na infuzi, reakce štepů proti hostiteli, hypomagnezémie, hypocalbinémie, hyperglykémie, hypernatrémie, hyperurikémie, hyperkalemie, syndrom nádorového rozpadu, hyperkalemie, hyperfosfatémie, hypernatrémie, hyperfibrinémie, hypokalemie, anxieta, delirium, poruchy spánku, závrať, poranění neuropatie, třes, motorická dysfunkce, epileptické záchvaty, poruchy řeči, neurálie, zrakové postižení, srdeční selhání, srdeční zástava, fibrilace síní, tromboza, syndrom kapilárního úniku, orofaryngeální bolest, plicní edém, nazální kongesce, pleurální výpotek, tachypnoe, stomatitida, bílsní distenze, sucho v ústech, ascites, hyperbilirubinémie, pruritus, erytém, hyperhidróza, noční pocení, bolest zad, myalgie, příznaky podobné chřipce, astenie, syndrom multiorганové dysfunkce, zimnice, zvýšené hodnoty bilirubinu v krvi, snížená tělesná hmotnost, snížená hladina fibrinogenu v krvi, zvýšené hodnoty mezního normalizovaného poměru, zvýšená hladina D-dimerů, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Přípravek uchovávejte a připravujte při teplotě ≤ -120 °C, např. v nádobě pro kryogenní uchování v plynné fázi kapalného dusíku a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrázíte. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** 1,2 × 10<sup>6</sup> – 6 × 10<sup>6</sup> buněk infúzní disperze (1 nebo více infúzních vaků (10 – 50 ml)). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/18/1297/001. **Datum registrace:** 23.8.2018. **Datum poslední revize textu SPC:** 1.8.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, uhrada přípravku dosud nebyla stanovena. <sup>1</sup>Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.**

REFERENCE: 1. Kymriah 1,2 × 10<sup>6</sup> – 6 × 10<sup>6</sup> buněk infúzní disperze. Souhrn údajů o léčivém přípravku, datum revize textu: 1.8.2024.



**Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují  
nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):**

Amgen s.r.o.

Novartis s.r.o.

Octapharma CZ, s.r.o.

Pfizer, spol. s r.o.

ROCHE s.r.o.

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Sysmex CZ s.r.o.

# DĚTSKÁ HEMATOLOGIE

Lucie Šrámková  
Jan Starý  
Dagmar Pospíšilová  
a kolektiv

GRADA Publishing

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

**doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D., prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.,  
prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D., a kolektiv**

## **Dětská hematologie**

### **Editoři**

**doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

### **Kolektiv autorů**

MUDr. Petr Birke, doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D., MUDr. Michaela Čepelová, Ph.D., RNDr. Martina Divoká, Ph.D., doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D., MUDr. Renata Formánková, Ph.D., doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D., MUDr. Ivana Hadačová, doc. Mgr. Monika Horváthová, Ph.D., prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc., prof. MUDr. Jan Janota, Ph.D., Mgr. Magdalena Jelínková, doc. MUDr. Eva Karásková, Ph.D., MUDr. Edita Kabičková, Ph.D., Mgr. Katarína Hlušíčková Kapraňová, Ph.D., MUDr. Petra Keslová, Ph.D., Mgr. Lukáš Kolařík, Mgr. Pavla Kořalková, Ph.D., Mgr. Barbora Králová, MUDr. Barbora Ludíková, Ph.D., MUDr. Jan Máchal, MUDr. Pavel Mazánek, MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D., Mgr. Renáta Mojžíková, Ph.D., prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., MUDr. Zbyněk Novák, prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D., prof. MUDr. Petr Sedláček, CSC., MUDr. Petr Smíšek, prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., MUDr. Martina Suková, doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D., MUDr. Karel Švojgr, Ph.D., doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D., MUDr. Tomáš Votava, Ph.D., MUDr. Ondřej Zapletal, Ph.D., MUDr. Ester Zápotocká, MUDr. Kateřina Zdráhalová

### **Recenzenti**

**prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA**

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.**

Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky a fotografie dodali autoři. Obr. 8.1 překreslil Jiří Hlaváček.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9840. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Sazba a zlom Lucie Koubová

Počet stran 508

1. vydání, Praha 2024

Vytiskla D.R.J. TISKÁRNA RESL, s.r.o., Příbram

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7706-6 (pdf)

ISBN 978-80-271-5143-1 (print)

## **Editori**

**doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

## **Kolektiv autorů**

**MUDr. Petr Birke**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.**

Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Michaela Čepelová, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**RNDr. Martina Divoká, Ph.D.**

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.**

Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D.**

Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně  
a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Renata Formánková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Ivana Hadačová**

Oddělení klinické hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. Mgr. Monika Horváthová, Ph.D.**

Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.**

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci  
a Fakultní nemocnice Olomouc

**prof. MUDr. Jan Janota, Ph.D.**

Gynekologicko-porodnická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Mgr. Magdalena Jelínková**

Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Edita Kabičková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Eva Karásková, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**Mgr. Katarína Hlušíčková Kapraňová, Ph.D.**

Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**MUDr. Petra Keslová, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Mgr. Lukáš Kolařík**

Oddělení klinické hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Mgr. Pavla Kořalková, Ph.D.**

Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**Mgr. Barbora Králová**

Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**MUDr. Barbora Ludíková, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**MUDr. Jan Máchal**

Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Pavel Mazánek**

Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Mgr. Renáta Mojžíková, Ph.D.**

Ústav biologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci



**prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.**

Ústav patologické fyziologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

**MUDr. Zbyněk Novák**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Petr Smíšek**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Martina Suková**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Karel Švojgr, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**MUDr. Tomáš Votava, Ph.D.**

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

**MUDr. Ondřej Zapletal, Ph.D.**

Oddělení dětské hematologie a biochemie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně  
a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Ester Zápotocká**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Kateřina Zdráhalová**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

## **Recenzenti**

**prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA**

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.**

Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

# Krvácivé epizody pod kontrolou – jednoduše a pohodlně<sup>1</sup>

Profylaktická léčba hemofilie A  
bez použití koagulačního faktoru.<sup>2</sup>




**HEMLIBRA<sup>®</sup>**  
em ic i z u m a b



# HEMLIBRA®

## emicizumab

**HEMLIBRA 30 mg/ml injekční roztok, HEMLIBRA 150 mg/ml injekční roztok – Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka:** emicizumab. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/18/1271/001-004. **Indikace:** Přípravek Hemlibra je indikován k rutinní profylaxi krvácivých epizod u pacientů s hemofilii A s inhibítorem faktoru VIII, u pacientů s těžkou hemofilii A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitoru faktoru VIII a u pacientů se středně těžkou hemofilii A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) se závažným krvácivým fenotypem bez inhibitoru faktoru VIII. Přípravek Hemlibra mohou používat všechny věkové kategorie. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou hemofilie a/nebo krvácivých poruch. Den před zahájením léčby přípravkem Hemlibra musí být ukončena léčba (včetně rutinní profylaxe) bypassovými přípravky. Profylaxe faktorem VIII (FVIII) může pokračovat během prvních 7 dnů léčby přípravkem Hemlibra. Doporučená dávka je 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů (nasyčovací dávka), po kterých následuje od týdne 5 udržovací dávka buď 1,5 mg/kg jednou týdně, nebo 3 mg/kg každé dva týdny nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny, všechny dávky podávané formou subkutánní injekce. Režim nasycovací dávky je vždy stejný bez ohledu na režim udržovací dávky. Při sestavování celkového objemu dávky pro podání nesměšujte různé koncentrace roztoku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jedné injekční stříkačce. Nepodávejte objem větší než 2 ml na injekci. Přípravek Hemlibra je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě. Nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování přípravku Hemlibra. Přípravek Hemlibra je určen pouze k subkutánnímu použití a musí být aplikován pomocí vhodné aseptické techniky. Během léčby přípravkem Hemlibra mají být jiné léčivé přípravky k subkutánní aplikaci aplikovány přednostně v jiných místech. Přípravek Hemlibra je určen k používání pod vedením zdravotnického pracovníka. Po důkladném zaškolení v aplikaci subkutánní injekce jej může aplikovat pacient nebo pečovatel, uzná-li to lékař za vhodné. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Imunogenita:** U pacientů s klinickými projevy ztráty účinnosti (např. nárůst počtu průlomových krvácivých příhod) je třeba okamžitě zhodnotit etiologii a při podezření, že příčinou jsou neutralizující protilátky proti emicizumabu, je třeba zvážit jiné možnosti léčby. **Významné interakce:** S emicizumabem nebyly provedeny žádné adekvátní ani dostatečně kontrolované studie interakcí. Klinické zkušenosti naznačují, že emicizumab interaguje s aPCC. Emicizumab zvyšuje koagulační potenciál; dávka FVIIa nebo FVIII potřebná k zajištění hemostázy může být proto nižší než bez profylaxe přípravkem Hemlibra. Zkušenosti se souběžným podáváním antifibrinolytik s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem jsou omezené. Při podávání systémových antifibrinolytik v kombinaci s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem je však třeba vzít v úvahu možnost trombotických příhod. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Hemlibra byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody včetně trombózy kavernózního splavu (CST) a trombóza povrchových žil s kožní nekrózou. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Hemlibra byly reakce v místě vpichu, bolest kloubů a bolest hlavy. Celkem tři pacienti na profylaxi přípravkem Hemlibra v klinických studiích ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, ke kterým patřila TMA, kožní nekróza současně s povrchovou tromboflebitidou a bolest hlavy. **Druh obalu a dostupná balení:** Injekční lahvička 3 ml, Hemlibra s koncentrací 30 mg/ml obsahuje 12 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 30 mg emicizumabu v 1 ml injekčního roztoku. Injekční lahvička 3 ml, Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml obsahuje 60 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 105 mg emicizumabu v 0,7 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 150 mg emicizumabu v 1 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje 300 mg emicizumabu ve 2 ml injekčního roztoku. Balení obsahuje vždy jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Neotevřené injekční lahvičky lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 7 dnů kumulativně. Chraňte před mrazem a před světlem.

**Datum registrace:** 23.2.2018 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 9.11.2023. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku** Je dostupná na <https://www.sukl.cz>, resp. <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpols/produkty-lekari.html>

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek Hemlibra je v indikaci rutinní profylaxe krvácivých epizod u pacientů s hemofilii A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII) s inhibítorem faktoru VIII a v indikaci rutinní profylaxe krvácivých epizod u pacientů s těžkou hemofilii A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitoru faktoru VIII hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Léčivý přípravek zatím není hrazen u pacientů se středně těžkou hemofilii A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) se závažným krvácivým fenotypem bez inhibitoru faktoru VIII.

**Podmínky úhrady viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Hemlibra, nebo na adrese Roche s.r.o., Sokolovská 685/136f, 18600 Praha 8, Tel: +420 220382111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

**Reference:** 1. SKINNER, Mark W., Claude NÉGRIER, Ido PAZ-PRIEL, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia [online]. 2021, 27(5), 854-865 [cit. 2022-08-22]. ISSN 1351-8216. Dostupné z: doi:10.1111/hae.14363. 2. Souhrn informací o přípravku HEMLIBRA.

# Obsah

|                 |   |
|-----------------|---|
| Předmluva ..... | 1 |
|-----------------|---|

## Kapitola I

### Fyziologie a patofyziologie krvetvorby

|                                                                                                      |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1 Fyziologie a patofyziologie krvetvorby .....</b>                                                | <b>5</b> |
| 1.1 Buňky v krvi a řízení jejich tvorby .....                                                        | 5        |
| 1.2 Transkripční faktory a genová exprese v diferenciaci a funkční specializaci krevních buněk ..... | 6        |
| 1.3 Tkáně umožňující krvetvorbu .....                                                                | 7        |
| 1.4 Prenatální hematopoéza .....                                                                     | 7        |
| 1.5 Postnatální hematopoéza .....                                                                    | 8        |
| 1.6 Kmenová krvetvorná buňka a progenitory pro vývojové větve hematopoézy .....                      | 8        |
| 1.7 Myelopoéza a lymfopoéza .....                                                                    | 9        |

## Kapitola II

### Laboratorní vyšetření v hematologii

|                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2 Laboratorní vyšetření v hematologii .....</b>                                                                                                                    | <b>23</b> |
| 2.1 Morfologická vyšetření .....                                                                                                                                      | 23        |
| 2.2 Hemokoagulační laboratorní vyšetření .....                                                                                                                        | 33        |
| 2.3 Průtoková cytometrie .....                                                                                                                                        | 39        |
| 2.4 Molekulární genetika .....                                                                                                                                        | 48        |
| <b>3 Pediatrické normy hematologických parametrů .....</b>                                                                                                            | <b>53</b> |
| 3.1 Doporučení ČHS ČLS JEP<br>Referenční meze krevního obrazu (KO), retikulocytů (RET), normoblastů (NRBC)<br>a diferenciálního rozpočtu leukocytů (DIF) u dětí ..... | 53        |
| 3.2 Doporučená referenční rozmezí pro koagulační stanovení – děti + dospělí .....                                                                                     | 56        |

## Kapitola III

### Onemocnění červené krevní řady

|                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4 Anemie .....</b>                                                       | <b>63</b>  |
| 4.1 Fyziologie erytropoézy a metabolismu železa .....                       | 63         |
| 4.2 Etiologie a diagnostika anemie u dětí .....                             | 69         |
| <b>5 Sideropenická anemie (anemie z nedostatku železa) .....</b>            | <b>79</b>  |
| 5.1 Incidence a prevalence deficitu železa .....                            | 80         |
| 5.2 Etiologie a patofyziologie .....                                        | 80         |
| 5.3 Klinický obraz .....                                                    | 84         |
| 5.4 Diagnostika .....                                                       | 85         |
| 5.5 Léčba .....                                                             | 87         |
| 5.6 Sideroblastické (sideroblastové) anemie .....                           | 90         |
| <b>6 Anemie při zánětu .....</b>                                            | <b>93</b>  |
| 6.1 Etiologie a patofyziologie .....                                        | 95         |
| 6.2 Klinické příznaky .....                                                 | 98         |
| 6.3 Léčba .....                                                             | 102        |
| <b>7 Makrocytární anemie, megaloblastické (megaloblastové) anemie .....</b> | <b>105</b> |
| 7.1 Etiopatogeneze .....                                                    | 105        |

|           |                                                                   |            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.2       | Klinické projevy                                                  | 107        |
| 7.3       | Laboratorní vyšetření                                             | 107        |
| 7.4       | Léčba                                                             | 108        |
| 7.5       | Prognóza                                                          | 108        |
| <b>8</b>  | <b>Hemolytické anemie</b>                                         | <b>111</b> |
| 8.1       | Patofyziologie hemolýzy                                           | 111        |
| 8.2       | Klinické příznaky                                                 | 111        |
| 8.3       | Abnormality erytrocytární membrány                                | 112        |
| 8.4       | Poruchy metabolismu erytrocytů                                    | 114        |
| 8.5       | Autoimunitní hemolytická anemie, Evansův syndrom                  | 120        |
| 8.6       | Paroxysmální noční hemoglobinurie                                 | 124        |
| <b>9</b>  | <b>Hemoglobinopatie, methemoglobinemie</b>                        | <b>131</b> |
| 9.1       | Hemoglobinopatie: talasemie a strukturální hemoglobinové varianty | 131        |
| 9.2       | Methemoglobinemie                                                 | 145        |
| <b>10</b> | <b>Erytrocytózy</b>                                               | <b>149</b> |
| 10.1      | Etiologie                                                         | 149        |
| 10.2      | Patofyziologie                                                    | 151        |
| 10.3      | Klinický obraz                                                    | 154        |
| 10.4      | Laboratorní vyšetření a diferenciální diagnostika                 | 155        |
| 10.5      | Léčba                                                             | 158        |
| 10.6      | Prognóza                                                          | 158        |
| 10.7      | Erytrocytóza u novorozenců                                        | 159        |
| <b>11</b> | <b>Tranzientní erytroblastopenie u dětí</b>                       | <b>161</b> |
| 11.1      | Definice                                                          | 161        |
| 11.2      | Etiologie a patogeneze                                            | 161        |
| 11.3      | Klinické příznaky                                                 | 161        |
| 11.4      | Laboratorní vyšetření                                             | 161        |
| 11.5      | Léčba a prognóza                                                  | 162        |

## Kapitola IV

### Poruchy bílé krevní řady

|           |                                                                       |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>12</b> | <b>Leukocytóza, neutrofilie, eozinofilie, monocytóza, lymfocytóza</b> | <b>165</b> |
| 12.1      | Leukocytóza                                                           | 165        |
| 12.2      | Neutrofilie                                                           | 165        |
| 12.3      | Eozinofilie                                                           | 166        |
| 12.4      | Monocytóza                                                            | 167        |
| 12.5      | Lymfocytóza                                                           | 167        |
| <b>13</b> | <b>Leukopenie</b>                                                     | <b>169</b> |
| 13.1      | Neutropenie                                                           | 169        |
| 13.2      | Lymfopenie                                                            | 181        |

## Kapitola V

### Poruchy hemostázy, krvácivé stavy

|           |                                          |            |
|-----------|------------------------------------------|------------|
| <b>14</b> | <b>Trombocytopenie a trombocytopatie</b> | <b>187</b> |
| 14.1      | Trombocytopenie                          | 187        |
| 14.2      | Trombocytopatie                          | 210        |

|                                              |                                                                        |            |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>15</b>                                    | <b>Koagulopatie</b>                                                    | <b>215</b> |
| 15.1                                         | Vývojová hemostáza                                                     | 215        |
| 15.2                                         | Vrozené poruchy krevního srážení                                       | 217        |
| 15.3                                         | Syndrom diseminované intravaskulární koagulace                         | 224        |
| 15.4                                         | Hemoragická nemoc novorozenců podmíněná nedostatkem vitamínu K         | 230        |
| 15.5                                         | Život ohrožující krvácení                                              | 231        |
| <b>16</b>                                    | <b>Krvácivé stavy z cévních příčin</b>                                 | <b>237</b> |
| 16.1                                         | Henochova–Schönleinova purpura                                         | 237        |
| 16.2                                         | Alergická vaskulitida                                                  | 237        |
| 16.3                                         | Systémové vaskulitidy, vaskulitidy při revmatických onemocněních       | 238        |
| 16.4                                         | Erythema nodosum                                                       | 238        |
| 16.5                                         | Hereditární hemoragická teleangiektazie                                | 238        |
| 16.6                                         | Vrozená onemocnění pojiva                                              | 239        |
| <b>Kapitola VI</b>                           |                                                                        |            |
| <b>Trombózy</b>                              |                                                                        |            |
| <b>17</b>                                    | <b>Trombotické komplikace v pediatrii</b>                              | <b>243</b> |
| 17.1                                         | Rizikové faktory spojené s VTE, trombofilie                            | 243        |
| 17.2                                         | Indikace k vyšetření vrozených trombofilních dispozic u dětí           | 247        |
| 17.3                                         | Hormonální antikoncepce a trombofilie                                  | 248        |
| 17.4                                         | Klinické symptomy                                                      | 249        |
| 17.5                                         | Diagnostika                                                            | 250        |
| 17.6                                         | Léčba hluboké žilní trombózy                                           | 251        |
| 17.7                                         | Specifické situace v pediatrii                                         | 259        |
| 17.8                                         | Tromboprofylaxe v dětském věku                                         | 261        |
| <b>Kapitola VII</b>                          |                                                                        |            |
| <b>Trombotická trombocytopenická purpura</b> |                                                                        |            |
| <b>18</b>                                    | <b>Trombotická trombocytopenická purpura</b>                           | <b>267</b> |
| 18.1                                         | Etiologie                                                              | 267        |
| 18.2                                         | Patofyziologie                                                         | 267        |
| 18.3                                         | Klinické příznaky                                                      | 267        |
| 18.4                                         | Vrozená (kongenitální) TTP                                             | 268        |
| 18.5                                         | Získaná (imunitní) TTP                                                 | 269        |
| 18.6                                         | Terapie                                                                | 270        |
| 18.7                                         | Diferenciální diagnostika                                              | 271        |
| <b>Kapitola VIII</b>                         |                                                                        |            |
| <b>Selhání kostní dřeně</b>                  |                                                                        |            |
| <b>19</b>                                    | <b>Získaná selhání kostní dřeně</b>                                    | <b>275</b> |
| 19.1                                         | Aplastická anémie                                                      | 275        |
| 19.2                                         | Tranzientní erytroblastopenie dětského věku                            | 278        |
| <b>20</b>                                    | <b>Vrozená selhání kostní dřeně</b>                                    | <b>281</b> |
| 20.1                                         | Vrozená selhání kostní dřeně s postižením všech tří krvetvorných linií | 281        |
| 20.2                                         | Selhání kostní dřeně s postižením jedné krvetvorné linie               | 288        |

## Kapitola IX

### Myelodysplastický syndrom

|           |                                     |            |
|-----------|-------------------------------------|------------|
| <b>21</b> | <b>Myelodysplastický syndrom</b>    | <b>299</b> |
| 21.1      | Primární a sekundární MDS           | 299        |
| 21.2      | Juvenilní myelomonocytární leukemie | 306        |

## Kapitola X

### Leukemie

|           |                                       |            |
|-----------|---------------------------------------|------------|
| <b>22</b> | <b>Akutní lymfoblastická leukemie</b> | <b>313</b> |
| 22.1      | Etiopatogeneze                        | 313        |
| 22.2      | Detekce minimální reziduální nemoci   | 313        |
| 22.3      | Klinický obraz                        | 314        |
| 22.4      | Diagnostika                           | 315        |
| 22.5      | Léčba                                 | 316        |
| 22.6      | Prognóza                              | 321        |
| 22.7      | Prognóza pacientů s relapsem ALL      | 322        |
| <b>23</b> | <b>Akutní myeloidní leukemie</b>      | <b>323</b> |
| 23.1      | Etiopatogeneze                        | 323        |
| 23.2      | Klinické a laboratorní nálezy         | 324        |
| 23.3      | Specializovaná diagnostika            | 325        |
| 23.4      | Léčba                                 | 326        |
| <b>24</b> | <b>Chronická myeloidní leukemie</b>   | <b>329</b> |
| 24.1      | Klinické projevy                      | 329        |
| 24.2      | Vyšetření                             | 330        |
| 24.3      | Diferenciální diagnostika             | 333        |
| 24.4      | Terapie                               | 334        |
| 24.5      | Prognóza                              | 336        |
| <b>25</b> | <b>Myeloproliferativní onemocnění</b> | <b>337</b> |
| 25.1      | Klinické projevy a nález              | 337        |
| 25.2      | Léčba                                 | 339        |
| 25.3      | Esenciální trombocytemie              | 340        |
| 25.4      | Polycythaemia vera                    | 341        |
| 25.5      | Primární myelofibróza                 | 342        |

## Kapitola XI

### Histiocytózy

|           |                                             |            |
|-----------|---------------------------------------------|------------|
| <b>26</b> | <b>Histiocytóza z Langerhansových buněk</b> | <b>347</b> |
| 26.1      | Klasifikace                                 | 348        |
| 26.2      | Diagnostika                                 | 349        |
| 26.3      | Léčba                                       | 352        |
| 26.4      | Závěr                                       | 354        |
| <b>27</b> | <b>Hemofagocytující lymfohistiocytóza</b>   | <b>357</b> |
| 27.1      | Patofyziologie                              | 357        |
| 27.2      | Klinické příznaky                           | 360        |
| 27.3      | Diagnostika                                 | 360        |
| 27.4      | Laboratorní vyšetření                       | 361        |