

## Vičar P, Weinbergerová B, Krejčí M, et al. Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu. *Transfuze Hematol Dnes*. 2022;28(1):38–45.

Vážená redakce, s velkým zájmem jsem četl precizně zpracovaný a skvěle morfologicky dokumentovaný popis případu mladé ženy s konečnou diagnózou tubulointerstiální nefritidy, ačkoli bylo přechodně pomýšleno na myeloidní sarkom ledviny [1]. Toto podezření se opíralo o histopatologický imunohistochemický obraz (mj. i o fokálně granulární až slabou pozitivitu znaku CD34 některých buněk v intersticiu bioptického vzorku ledviny). V diskuzi se autoři podrobně věnují dosud popsáným případům extramedulární infiltrace tkání akutní myeloidní leukemií (AML), vč. myeloidního sarkomu ledviny. S ohledem na komplexnost případu a stanovení definitivní diagnózy tubulointerstiální nefritidy se však nabízí i další provokativní otázka: Nemohou být buňky exprimující povrchový znak CD34 součástí lokálně probíhající zánětlivé reakce? Se snahou o odpověď na tuto otázku předkládám následující stručnou rešerši.

Povrchový znak CD34 je typickým znakem hematopoetických prekursorových buněk o molekulární hmotnosti 105–120 kDa. Mezi jeho funkce patří především zprostředkování buněčné adheze a vazba na CD62L [2]. Znak CD34 je však běžně přítomen i na endotelu krevních i lymfatických cév a společně se znakem CD31 a s povrchově exprimovaným von Willebrandovým faktorem jsou označovány jako znaky panvaskulární. V ledvině tkáni je znak CD34 nejvíce exprimován v kapilárách fenestrovaného endotelu. Při histologickém hodnocení byla zaznamenána překryvná pozitivita exprimovaných antigenů endoteliálních buněk a prekursorů hematopoézy [3]. Bylo prokázáno, že tzv. endoteliální pro-

genitorové buňky (*endothelial progenitor cells* – EPCs) pocházející z kostní dřeně pomáhají při obnově funkce renální tkáně po ischemicko-reperfučním poškození. Tyto buňky jsou v periferní krvi konstantně přítomny v heterogenních subpopulacích, každá z nich má však potenciál vyvinout se ve zralou endoteliální buňku a každá z nich může být rekrutována do místa endoteliálního poškození. Mezi jejich charakteristické znaky v cirkulaci patří CD34, receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor-2 (*vascular endothelial growth factor receptor-2* – VEGFR-2) a v časných stádiích vývoje i marker CD133, případně CD14. Obdobnou funkci mají i EPCs pocházející z endotelu renální arterie (označované tedy jako *renal artery progenitor cells* – RAPCs); tyto buňky rovněž exprimují marker CD34 [4,5]. Za jistých patologických okolností spjatých s progresivní poruchou endotelu (např. ischemie, interstiální nefritida či glomerulonefritida) mohou tyto buňky facilitovat neoangiogenezi a zmírnit důsledky chorobného stavu. Navíc mohou aktivně migrovat i do alogenního štěpu s cílem usnadnit angiogenezi a opravit endotel – důsledkem je chimerický endotel. Případná role chimerického endotelu při rejekci štěpu nebyla dosud jednoznačně objasněna [5].

V jedné prospektivní studii 16 pacientů indikovaných k alogenní transplantaci kadaverózní ledviny byl počet CD34+ buněk a cirkulujících EPCs před výkonem obdobný při porovnání pacientů, u nichž došlo k úpravě funkce ledvin, tak pacientů s přetrvávajícími známkami renální dysfunkce i v kontrolní skupině. Byl však zaznamenán pokles počtu CD34+ buněk ve skupině pacientů, kteří

podstoupili transplantaci ledviny. Pravděpodobnou příčinou je různý stupeň poškození endotelu peritubulárních kapilár [6]. Recentně byla publikována studie histologického hodnocení bioptických vzorků ledviny od pacientů s lupusovou nefritidou. U všech 73 případů byla prokázána exprese znaku CD34 (v naprosté většině případů slabé až středně silné intenzity). Expese znaku CD34 inverzně korelovala s aktivitou autoimunitního onemocnění. Případná korelace mezi expresí CD34 a tzv. indexem chronicity onemocnění však nebyla statisticky významná a jejich vztah je nyní nejasný [7]. Přítomnost EPCs byla pozorována též u autoimunitní, tzv. Henoch-Schönleinovy, purpury. U mírnějších forem onemocnění byly tyto buňky čtenější než u těžšího poškození renálních cév [8].

Morita se svým kolektivem retrospektivně vyhodnocovala míru exprese znaku CD34 u 250 vzorků pacientů s membranózní nefropatií. V případech vyšší akumulace extracelulární matrix zaznamenali sníženou expresi CD34 na endotelu kapilár [9]. Obdobnou práci publikoval již před téměř 20 lety Okon se svým kolektivem u IgA nefropatie a segmentální či fokální glomerulosklerózy: ve 29 vzorcích z celkem 30 hodnocených prokázali disperzní expresi CD34. Naopak v clusterech byl znak CD34 exprimován v případě membranózní, membranoproliferativní a segmentálně-proliferativní glomerulonefritidy a jeho expese korelovala se zastoupením myofibroblastů a s relativním objemem intersticia jako markerem intenzity zánětu [10]. Mezi hlavní důsledky chronického zánětu ledvině tkáni patří i renální fibróza. Tento jev je z velké míry zapříčiněn

aktivitou supresorových buněk vycházejících z myeloidní linie (tzv. *myeloid-derived suppressor cells* – MDSCs) díky aktivaci signální dráhy tkáňového růstového faktoru  $\beta 1$  (*tissue growth factor  $\beta 1$*  – TGF- $\beta 1$ ). Charakteristickými povrchovými znaky MDSCs jsou CD11b+/33+, HLA-DRlow/neg, LIN-. Dalšími povrchovými znaky MDSCs mohou být CD14, CD15, CD124 a CD34. Bylo prokázáno, že MDSCs proliferují po expozici růstovému faktoru pro granulocyty (*granulocyte-colony stimulating Factor* – G-CSF) [11]. Heterogenní a komplexní buněčné infiltráty v renální tkáni obsahují zpravidla celou paletu imunitních buněk, od B- a T-lymfocytů přes MDSCs až po makrofágy a dendritické buňky, které rovněž mohou exprimovat povrchový znak myeloidní linie CD34. Nejčastěji jsou tyto infiltráty disperzní nebo v podobě dezorganizovaných agregátů, vzácně pak v podobě organizovaných struktur obsahujících zárodečné centrum [12].

Z uvedeného přehledu vyplývá komplexnost patofyziologických procesů probíhajících v renální tkáni za různých okolností. K adekvátnímu hodnocení histologických nálezů je tedy vždy

nezbytná těsná součinnost patologa a ošetřujícího lékaře.

### Literatura

1. Vičar P, Weinbergerová B, Krejčí M, et al. Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2022;28(1):38–45.
2. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019:18.
3. Pusztazeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*. 2006;54(4):385–395.
4. Wang X, Liu J, Yin W, et al. miR-218 expressed in endothelial progenitor cells contributes to the development and repair of the kidney microvasculature. *Am J Pathol*. 2020;190(3):642–659.
5. Reinders MEJ, Rabelink TJ, Briscoe DM. Angiogenesis and endothelial cell repair in renal disease and allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:932–942.
6. Kwon O, Miller S, Li N, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells and endothelial cells may contribute to endothelial repair in the kidney immediately after ischemia-reperfusion. *J Histochem Cytochem*. 2010;58(8):687–694.
7. Noroozina F, Mahmoudzadeh L, Gharalari FH, et al. Relationship between interstitial CD34 positive cells and active phase of lupus nephritis. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(4):254–257.
8. Dang X-Q, He X-J, Chen H-X, et al. Number and function of peripheral blood endothelial pro-

genitor cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis children with different degrees of renal vascular lesions. *Exp Ther Med*. 2013;5:870–874.

9. Morita M, Mii A, Shimizu A, et al. Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. *PLoS ONE* 10(4):e0116700.
10. Okon K, Szumera A, Kuzniewski M. Are CD34+ cells found in renal interstitial fibrosis? *Am J Nephrol*. 2003;23(6):409–414.
11. Gimeno R, Barquinero J. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): another player in the orchestra. *Immunologia*. 2011;30(2):45–53.
12. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(3):143–153.

### Čestné prohlášení

Autor příspěvku prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto dopisu redakci není ve střetu zájmů a vznik ani publikace příspěvku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 30. 5. 2022.

Přijato po redakční korektuře dne:  
10. 6. 2022.

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.

Hematologicko-transfuzní oddělení

U Nemocnice 3066/1

Nemocnice Břeclav

e-mail: kelnaren@nembv.cz

## Vyjádření autorů k dopisu redakci „Response to Vičar P, Weinbergerová B, Krejčí M, et al. Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu. Transfuze Hematol Dnes. 2022;28(1):38–45.“

Vážení členové Redakční rady, předem bychom chtěli velmi ocenit ohlas a zájem, který náš příspěvek „**Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu publikovaný Transfuze Hematol Dnes. 2022;28(1):38–45.**“ vyvolává mezi čtenáři.

V odpovědi autorovi dopisu bychom na úvod rádi podotkli, že jsme zmiňovaný fakt exprese znaku CD34 na povrchu buněk, které by mohly být součástí zánětlivé reakce, v diferenciální diagnostice také obsáhle zvažovali. Výsledky jsme s kolegy pathology opakovaně a důkladně diskutovali. Na druhé straně popis II. čtení renální biopsie s vysloveným podezřením patologů na populaci elementů se suspektní monocytárně / monoblastickou diferenciací, případně plazmocytoidními dendritic-

kými buňkami, a s definovanou imunohistochemickou charakteristikou, navíc u mladé ženy a s ohledem na nedostačující materiál z první biopsie, byl pro klinika natolik závažný a neopominutelný, že nám nedovolil postupovat jinak než provést druhou biopsii ledviny. Tento zákrok jsme považovali za bezpečný při provedení zkušeným nefrologem.

Naše kazuistika tak dokladuje fakt, jak mohou být případy v medicíně závažné a současně velmi zajímavé.

Ještě jednou bychom chtěli autorovi dopisu moc poděkovat za prostudování práce a zajímavou a cennou připomínku a diskuzi, které tak dále přispívají ke zkvalitnění naší práce.

S pozdravem  
Barbora Weinbergerová  
korespondenční autor  
za kolektiv autorů

### Čestné prohlášení

Autorka příspěvku prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto dopisu redakci není ve střetu zájmů a vznik ani publikace příspěvku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 10. 6. 2022.

Přijato po redakční korektuře dne:  
10. 6. 2022.

MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.  
Interní hematologická a onkologická  
klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail:

weinbergerova.barbora@fnbrno.cz

# DÉLE NA CESTĚ ŽIVOTEM

s přípravkem  
**IMBRUVICA®<sup>1-5</sup>**

## Výhody



Plně perorální léčba



Podání jednou denně



Dlouhodobá data ověřená  
klinickou praxí v ČR

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA®

**NÁZEV:** IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinibum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěových buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaksem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemioimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaksem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat 3 cykly v monoterapii po kterých následuje 12 cyklů v kombinaci s venetoklaksem. V kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nefinavir, ritonavir, sachinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu je třeba přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení hematologické toxicity na stupni  $\geq 3$ , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupni 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** **Porucha funkce ledvin:** Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. **Pediatrická populace:** Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk jsou podrobněji popsány blíže v úplné informaci o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** **\*Přihody související s krvácením:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombotypaním i bez trombotypaní. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, ekzistace a petechie a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulanty nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí oleje a přípravky obsahující vitamín E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. **Leukostáza:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ( $> 400\ 000/\mu\text{l}$ ) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem. Pacienti je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podřípnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukcce, pokud je indikována. **Ruptura sliznice:** Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sliznice. Při přerušování nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sliznice (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sliznice. **Infekce:** U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků jaterních testů, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivním multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. **Jaterní příhody:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxické reakce, reaktive hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav viru hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských doporučení provedeno stanovení virové zátěže a serologické testování, týkající se infekční hepatitidy. **Cytopenie:** U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě

(neutropenie, trombocytopenie a anemie). 1x měsíčně kontrolujte krevní obraz. **Intersticiální plicní onemocnění (ILD):** U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. **Srdeční arytmie a srdeční selhání:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilem věku, s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody. Byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání, a to zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční aritmii v anamnéze. Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiologické anamnézy a srdečních funkcí. Pacienti je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikace další vyšetření (např. EKG, echokardiogram). U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA pečlivě vyhodnoťte poměr přínosu a rizik; lze zvážit alternativní léčbu. U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosu před možným novým zahájením terapie. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možné alternativní léčbu. U pacientů s fibrilací síní, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísné kontrolování léčby antikoagulancí. **Cévní mozkové příhody:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. To poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **Syndrom nádorového rozpadu:** Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienti je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležité preventivní opatření. **Nemelanomový karcinom kůže:** U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. **Hypertenze:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. **Hemofagocytární lymfositocytóza (HLH):** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních), tj. patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami extrémního systémového zánetu, horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami ferritinu v séru a cytopeniemi. Pacienti je nutno o příznacích HLH informovat a v případě časných projevů patologické imunitní aktivity je třeba je ihned vyšetřit a zvážit diagnózu HLH. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** Je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4, je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutno použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Použití přípravku s obsahem těžkých kovek (Hypericum perforatum). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ( $\geq 20\%$ ) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombotypanie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ( $\geq 5\%$ ) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, hypertenze a pneumonie. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienti, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podporu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tobolek). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tobolek). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** \*24/08/2022. **VYDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. \*Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

## Reference:

1. Barr PM, et al. Up to 8 years follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022;doi:10.1182/bloodadvances.2021006434.
2. Dreyling M, et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. Hemasphere. 2022;6(5):e712.

3. Buske C, et al. Ibrutinib plus rituximab versus placebo plus rituximab for Waldenström's macroglobulinemia: final analysis from the randomized Phase III INNOVATE study. J Clin Oncol. 2022;40(1):52–62.
4. Shanafelt TD, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022; doi:10.1182/blood.2021014960.
5. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA®, 24/8/2022.