

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кумгiah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Кумгiah (тисагенлеклевцел (tisagenlecleucel)) е генетично модифициран автоложен продукт на основата на клетки, съдържащ Т-клетки, трансдуцирани *ex vivo*, чрез използване на лентивирусен вектор, експресиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR), включващ миши анти-CD19 едноверижен променлив фрагмент (scFv), свързан чрез човешки CD8-свързващ елемент и трансмембранен регион към вътреклетъчна сигнална верига на човешки 4-1BB (CD137) костимулиращ домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки инфузионен сак Кумгiah за конкретен пациент съдържа тисагенлеклевцел при определена концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки), като концентрацията зависи от партидата. Лекарственият продукт е опакован в един или повече инфузионни сака, като цяло съдържащи клетъчна дисперсия на $1,2 \times 10^6$ до 6×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в криоконсервиращ разтвор.

Клетъчният състав и крайният брой клетки варират между партидите при отделните пациенти. Освен Т-клетки може да има и клетки естествени убийци (NK-клетки).

Всеки инфузионен сак съдържа 10–30 ml или 30–50 ml клетъчна дисперсия.

Информацията относно количеството лекарствен продукт, включваща броя инфузионни сакове (вж. точка 6), които трябва да се приложат, е предоставена в документацията на конкретната партида, която придружава лекарствения продукт за лечение.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 2,43 mg натрий на ml и 24,3 до 121,5 mg натрий на доза. Всеки сак съдържа 11 mg декстран 40 и 82,5 mg диметилсулфоксид (DMSO) на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия

Безцветна до бледожълта инфузионна дисперсия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кумгiah е показан за лечение на:

- Педиатрични и млади възрастни пациенти на възраст до 25 години включително с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), която е рефрактерна, при рецидив след трансплантация или при втори или следващ рецидив.
- Възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) след две или повече линии на системна терапия.
- Възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кумгiah трябва да се прилага в сертифициран медицински център. Терапията трябва да се започне под ръководството и наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания, обучен да прилага и да се грижи за пациентите на лечение с лекарственият продукт.

В случай на синдром на освобождаване на цитокини (CRS) трябва да има на разположение поне една доза тоцилизумаб за всеки пациент и оборудване за спешна помощ преди инфузията. Медицинският център трябва да има достъп до допълнителни дози тоцилизумаб в рамките на 8 часа. В изключителни случаи, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е посочен в каталога на случаите на недостиг на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията трябва да бъдат налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

Производството и освобождаването на Кумгiah обикновено отнема около 3-4 седмици.

Дозировка

Кумгiah е предназначен само за автоложна употреба (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от единична доза за инфузия, която съдържа инфузионна дисперсия на CAR-позитивни жизнеспособни Т-клетки в един или повече инфузионни сака.

Доза при педиатрични и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ

Концентрацията на CAR-позитивни жизнеспособни Т-клетки е в зависимост от показанията и телесното тегло на пациента.

- При пациенти с тегло 50 kg и по-малко: дозата е в диапазон от 0,2 до 5×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки на kg телесно тегло.
- При пациенти с тегло над 50 kg: дозата е в диапазон от 0,1 до $2,5 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (не се базира на теглото).

Доза при възрастни пациенти с DLBCL и FL

- Дозата е в диапазон от 0,6 до 6×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (не се базира на теглото).

Вижте придружаващата документация на конкретната партида за допълнителна информация относно дозата.

Предварително лечение (кондициониране) (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

Наличността на Кумгiah трябва да се потвърди преди започване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. За показанията В-клетъчна ОЛЛ и DLBCL се препоръчва инфузията Кумгiah да се приложи 2 до 14 дни след провеждане на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. При FL се препоръчва Кумгiah да се приложи 2 до 6 дни след провеждане на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване.

Химиотерапията за лимфоцитно изчерпване може да бъде пропусната, ако пациентът има значителна цитопения, напр. брой на белите кръвни клетки (white blood cell, WBC) $\leq 1\ 000$ клетки/ μl в рамките на една седмица преди инфузията.

Ако има забавяне повече от 4 седмици между провеждането на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване и инфузията, и броят на WBC е $> 1\ 000$ клетки/ μl , то при пациента трябва да се приложи отново химиотерапия за лимфоцитно изчерпване преди да получи Кумгiah.

В-клетъчна ОЛЛ

Препоръчителната схема на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване е:

- Флударабин ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 4 дни) и циклофосфамид ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 2 дни, започнат заедно с първата доза флударабин).

Ако пациентът е имал предшестващ хеморагичен цистит Степен 4 при лечение с циклофосфамид или показва хеморефрактерност към съдържаща циклофосфамид химиотерапевтична схема, приложена скоро преди химиотерапията за лимфоцитно изчерпване, то тогава трябва да се използва:

- Цитарабин ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 2 дни) и етопозид ($150\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 3 дни, започнат заедно с първата доза цитарабин).

DLBCL и FL

Препоръчителната схема на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване е:

- Флударабин ($25\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 3 дни) и циклофосфамид ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 3 дни, започнат заедно с първата доза флударабин).

Ако пациентът е имал предшестващ хеморагичен цистит Степен 4 при лечение с циклофосфамид или показва хеморефрактерност към съдържаща циклофосфамид химиотерапевтична схема, приложена скоро преди химиотерапията за лимфоцитно изчерпване, то тогава трябва да се използва:

- Бендамустин ($90\ \text{mg}/\text{m}^2$ интравенозно всеки ден в продължение на 2 дни).

Премедикация

Препоръчително е на пациентите да се прилага премедикация с парацетамол и дифенхидрамин или друг H1-антихистамин в рамките на приблизително 30 до 60 минути преди инфузията на Кумгiah, за да се намали рискът от потенциални остри реакции, свързани с инфузията. Кортикостероиди не трябва да се използват при никакви обстоятелства, освен при животозастрашаващ спешен случай (вж. точка 4.4).

Клинична оценка преди инфузията

Лечението с Kymriah трябва да се отложи при някои рискови пациентски групи (вж. точка 4.4).

Наблюдение след инфузията

- Пациентите трябва да бъдат наблюдавани всеки ден през първите 10 дни след инфузията за признаци и симптоми на потенциални синдром на освобождаване на цитокини, неврологични събития и друга проява на токсичност. Лекарите трябва да преценят дали е необходима хоспитализация през първите 10 дни след инфузията или при поява на първите признаци/симптоми на синдром на освобождаване на цитокини и/или неврологични събития.
- След първите 10 дни след инфузията, пациентите трябва да бъдат проследявани според преценката на лекаря.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост (пътуване в рамките на 2 часа път) до специализирания лечебен център в продължение на поне 4 седмици след инфузията.

Специални популации

Старческа възраст

В-клетъчна ОЛЛ

Безопасността и ефикасността на Kymriah в тази популация не са установени.

DLBCL и FL

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

Пациенти, серопозитивни за вирусен хепатит В (HBV), вирусен хепатит С (HCV) или човешки имунодефицитен вирус (HIV)

Липсва опит с производството на Kymriah при пациенти, които имат положителен тест за HIV, активна HBV или активна HCV инфекция. Полученият чрез левкофереза материал от такива пациенти няма да бъде приет за производство на Kymriah. Скринингът за HBV, HCV и HIV трябва да се извърши в съответствие с клиничните указания преди събирането на клетки за производство.

Педиатрична популация

В-клетъчна ОЛЛ

Има ограничен опит с Kymriah при педиатрични пациенти на възраст под 3 години. Наличните понастоящем данни за тази възрастова група са описани в точки 4.8 и 5.1.

DLBCL

Безопасността и ефикасността на Kymriah при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

FL

Безопасността и ефикасността на Kymriah при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Kymriah е само за интравенозно приложение.

Подготовка за инфузията

Кумгíаh е предназначен само за автоложна употреба. Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху инфузионните сакове Кумгíаh и придружаващата документация. Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден от специфичните за пациента данни в документацията на конкретната партида (вж. точка 4.4).

Времето на размразяване на Кумгíаh и инфузията трябва да се съгласуват (моля, прочетете точка 6.6).

Приложение

Кумгíаh трябва да се прилага като гравитационна интравенозна инфузия, чрез несъдържаща латекс система за интравенозна инфузия без левкоцитен филтър, със скорост приблизително 10 до 20 ml в минута.

Ако обемът на Кумгíаh, който трябва да се приложи, е ≤ 20 ml, може да се използва интравенозен болус като алтернативен метод на приложение.

За подробни указания относно приготвянето, приложението, мерките, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция, и изхвърлянето на Кумгíаh, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерни терапии на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на лекарствения продукт, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт.

Автоложна употреба

Кумгíаh е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Кумгíаh не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и документацията на конкретната партида не съвпада с идентификаторите на пациента.

Причини за отлагане на лечението

Поради рисковете, свързани с лечението с тисагенлеклевцел, инфузията трябва да се отложи, ако при пациента се наблюдава някое от изброените състояния:

- Неотзвучали сериозни нежелани реакции (особено белодробни реакции, сърдечни реакции или хипотония) от предшестващи химиотерапии;
- Активна неконтролирана инфекция;
- Активна реакция на присадката срещу приемателя (graft-versus-host disease, GVHD);
- Значимо клинично влошаване на левкемията или бърза прогресия на лимфома след химиотерапията за лимфоцитно изчерпване.

Трансмисия на инфекциозен агент

Въпреки че Kymriah е тестван за стерилност и микоплазми, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Kymriah, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Kymriah, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е предоставена в сигналната карта на пациента, която трябва да бъде дадена на пациента след лечението.

Активна левкемия или лимфом на централната нервна система (ЦНС)

Има ограничен опит с употребата на Kymriah при пациенти с активна левкемия с инфилтрация на ЦНС и активен лимфом на ЦНС. Поради тази причина рискът/ползите от приложението на Kymriah в тези популации не са установени.

Синдром на освобождаване на цитокини

Често са наблюдавани случаи на синдром на освобождаване на цитокини, включително летални или животозастрашаващи събития, след инфузията на Kymriah (вж. точка 4.8). В почти всички случаи развитието на синдром на освобождаване на цитокини настъпва между 1 до 10 дни (медиана на времето до поява 3 дни) след инфузията на Kymriah при педиатрични пациенти и млади възрастни с В-клетъчна ОЛЛ, между 1 до 9 дни (медиана на времето до поява 3 дни) след инфузията на Kymriah при възрастни пациенти с DLBCL и между 1 до 14 дни (медиана на времето до поява 4 дни) след инфузията на Kymriah при възрастни пациенти с FL. Медианата на времето до обратно развитие на синдром на освобождаване на цитокини е 8 дни при пациенти с В-клетъчна ОЛЛ, 7 дни при пациенти с DLBCL и 4 дни при пациенти с FL.

Симптомите на синдром на освобождаване на цитокини могат да включват висока температура, втрисане, миалгия, артралгия, гадене, повръщане, диария, изпотяване, обрив, анорексия, умора, главоболие, хипотония, задух, тахипнея, хипоксия и тахикардия. Може да се наблюдават също органна дисфункция, включително сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане с придружаващи повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или повишен общ билирубин. В някои случаи може да възникнат дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) с ниски нива на фибриногена, синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS), синдром на макрофагеална активация (MAS) и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH), в рамките на синдром на освобождаване на цитокини. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на признаци или симптоми на такива събития, включително висока температура.

Рискови фактори за тежък синдром на освобождаване на цитокини при педиатричните и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ са: висок туморен товар преди инфузията, неконтролиран или акселериран туморен товар след химиотерапията за лимфоцитно изчерпване, активна инфекция и ранна поява на висока температура или синдром на освобождаване на цитокини след инфузията на Kymriah. Наличието на висока степен на туморно натоварване преди инфузията на Kymriah е идентифицирано като рисков фактор за развитие на тежък синдром на освобождаване на цитокини при възрастни пациенти с DLBCL.

Преди прилагане на Kymriah при педиатрични пациенти и млади възрастни с В-клетъчна ОЛЛ, трябва да се вземат мерки за понижаване и контрол на туморното натоварване на пациентите.

При всички показания, трябва да се предостави подходящо профилактично и терапевтично лечение и да се осигури пълното излекуване на всички налични инфекции. Инфекции могат да възникнат и по време на синдром на освобождаване на цитокини и могат да повишат риска за настъпване на летално събитие.

Лечение на синдром на освобождаване на цитокини, свързан с Kymriah

Лечението на синдрома на освобождаване на цитокини трябва да се основава единствено на клиничната изява на пациента и да е в съответствие с алгоритъма за лечение на синдром на освобождаване на цитокини, представен в Таблица 1. Анти-IL-6 базирана терапия, като тоцилизумаб, се прилага при умерено тежък или тежък синдром на освобождаване на цитокини, свързан с Kymriah. На място трябва да се разполага с една доза тоцилизумаб на всеки пациент, който да бъде наличен за приложение преди инфузията на Kymriah. Лечебният център трябва да има достъп до допълнителни дози тоцилизумаб в рамките на 8 часа. В изключителни случаи, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е посочен в каталога на случаите на недостиг на Европейската агенция по лекарствата, трябва да бъдат налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

Кортикостероиди могат да се прилагат при животозастрашаващи спешни случаи. Експандирането и персистирането на тисагенлеклевцел продължава след приложението на тоцилизумаб и кортикостероиди. Пациентите с клинично значима сърдечна дисфункция трябва да бъдат лекувани по стандартите за интензивни грижи и трябва да се има предвид провеждането на съответните изследвания като ехокардиография. Антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF) не се препоръчват за лечение на синдром на освобождаване на цитокини, свързан с Kymriah.

Таблица 1 Алгоритъм за лечение на синдром на освобождаване на цитокини

Тежест на синдрома на освобождаване на цитокини	Симптоматично лечение	Тоцилизумаб	Кортикостероиди
<p>Леки симптоми, изискващи само симптоматично лечение, напр.</p> <ul style="list-style-type: none"> - леко повишена температура - умора - анорексия 	<p>Изключете други причини (напр. инфекция) и лекувайте специфичните симптоми, например с антипиретици, антиеметици, аналгетици и т.н. При неутропения, приложете антибиотици в съответствие с местните ръководства</p>	<p>Не е приложимо</p>	<p>Не е приложимо</p>
<p>Симптоми, изискващи умерена интервенция:</p> <ul style="list-style-type: none"> - висока температура - хипоксия - лека хипотония 	<p>Антипиретици, кислород, интравенозни течности и/или ниски дози вазоконстриктори, според необходимостта. При проява на друга органна токсичност, лекувайте в съответствие с местните ръководства</p>	<p>Ако няма подобрение след симптоматичното лечение, приложете интравенозно тоцилизумаб в рамките на 1 час:</p>	<p>Ако няма подобрение в рамките на 12-18 часа от приложението на тоцилизумаб, приложете метилпреднизолон интравенозно в дневна доза 2 mg/kg (или еквивалент), докато вече не е необходимо прилагане на вазоконстриктори и кислород, след което постепенно намалете дозата*</p>
<p>Симптоми, изискващи агресивна интервенция:</p> <ul style="list-style-type: none"> - хипоксия, изискваща високодебитна кислородна терапия или - хипотония, налагаща високи дози или многократно прилагане на вазоконстриктори 	<p>Кислород с висок дебит Интравенозни течности и високи дози вазоконстриктори При проява на друга органна токсичност, лекувайте в съответствие с местните ръководства</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (максимална доза 800 mg), ако телесното тегло е ≥ 30 kg - 12 mg/kg, ако телесното тегло е < 30 kg 	<p>Ако няма подобрение, повторете на всеки 8 часа (максимум общо 4 дози)*</p>
<p>Животозастрашаващи симптоми:</p> <ul style="list-style-type: none"> - хемодинамична нестабилност въпреки интравенозните течности и вазоконстриктори - влошаващ се респираторен дистрес - бързо клинично влошаване 	<p>Апаратна вентилация Интравенозни течности и високи дози вазоконстриктори При проява на друга органна токсичност, лекувайте в съответствие с местните ръководства</p>	<p>Ако няма подобрение, повторете на всеки 8 часа (максимум общо 4 дози)*</p>	<p>Ако няма подобрение, повторете на всеки 8 часа (максимум общо 4 дози)*</p>
<p>* Ако няма подобрение след прилагане на тоцилизумаб и стероиди, обмислете други анти-цитокинови и анти-T-клетъчни терапии, следвайки процедурите на лечебното заведение и публикуваните ръководства.</p>			

Може да се приложат алтернативни методи за лечение на синдрома на освобождаване на цитокини, базирани на съответните ръководства на лечебното заведение или академични ръководства.

Неврологични нежелани реакции

При лечението с Kymriah често възникват неврологични събития, по-специално енцефалопатия, състояние на обърканост или делириум, които могат да бъдат тежки или животозастрашаващи (вж. точка 4.8). Другите прояви включват понижено ниво на съзнание, гърчове, афазия и нарушение на речта. По-голямата част от неврологичните събития възникват в рамките на 8 седмици след инфузията на Kymriah и са преходни. Медианата на времето до възникване на първите неврологични събития, появили се по всяко време след инфузия на Kymriah, е 9 дни при В-клетъчна ОЛЛ, 6 дни при DLBCL и 9 дни при FL. Медианата на времето до обратното им развитие е 7 дни при В-клетъчна ОЛЛ, 13 дни при DLBCL и 2 дни при FL. Появата на неврологични събития може да бъде едновременно със синдрома на освобождаване на цитокини, след обратното развитие на синдрома на освобождаване на цитокини или при липса на синдром на освобождаване на цитокини.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за неврологични събития. При възникване на неврологични събития, пациентите трябва да бъдат диагностицирани и лекувани в зависимост от подлежащата патофизиология и в съответствие с местните стандарти за лечение.

Инфекции и фебрилна неутропения

Пациентите с активна неконтролирана инфекция не трябва да започват лечение с Kymriah, докато инфекцията не бъде излекувана. Преди инфузията на Kymriah профилактиката на инфекциите трябва да следва стандартните ръководства, които се основават на степента на предшестващата имunosупресия.

След инфузията на Kymriah при пациентите често възникват сериозни инфекции, включително животозастрашаващи или инфекции с летален изход, в някои случаи с късна проява (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция, и да бъдат съответно лекувани. Ако е подходящо, могат профилактично да се приложат антибиотици и да се направят проследяващи изследвания преди и по време на лечението с Kymriah. Известно е, че инфекциите могат да усложнят хода и лечението на съпътстващ синдром на освобождаване на цитокини. Трябва да се има предвид възможността за опортюнистични инфекции на централната нервна система при пациенти с неврологични нежелани събития, като трябва да се направи подходяща диагностична оценка.

След инфузията на Kymriah при пациентите често се наблюдава фебрилна неутропения (вж. точка 4.8), която е възможно да бъде съпроводена от синдром на освобождаване на цитокини. В случай на фебрилна неутропения инфекцията трябва да бъде оценена и съответно лекувана с широкоспектърни антибиотици, течности и други поддържащи грижи, според клиничните показания.

При пациентите, постигнали пълна ремисия след лечението с Kymriah, получените ниски имуноглобулинови нива могат да повишат риска от инфекции. Необходимо е да се обърне внимание на признаците и симптомите на инфекция в съответствие с възрастта и стандартните ръководства.

Продължителна цитопения

Пациентите могат да продължат да имат цитопения в продължение на няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузията Kymriah и трябва да бъдат лекувани в съответствие със стандартните ръководства. При мнозинството от пациентите, които имат цитопения на ден 28 след лечението с Kymriah, тя претърпява обратно развитие до Степен 2 или по-малко в рамките на три месеца след лечението при педиатрични пациенти с ОЛЛ и DLBCL, и в рамките на шест месеца при пациенти с FL. Продължителната неутропения е свързана с повишен риск за възникване на инфекции. Миелоидните растежни фактори, особено на гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), имат потенциала да влошат симптомите на синдром на освобождаване на цитокини и не се препоръчват през първите 3 седмици след инфузията на Kymriah или докато синдромът на освобождаване на цитокини не отминее.

Вторични неоплазми

Пациентите, лекувани с Kymriah, може да получат вторични неоплазми или рецидив на тяхното злокачествено заболяване. Те трябва да бъдат проследявани до живот за вторични неоплазми. При поява на вторична неоплазма, трябва да се свържете с компанията, за да получите указания, какви проби да вземете от пациента за изследване.

Хипогамаглобулинемия

След инфузия на Kymriah при пациентите може да възникне хипогамаглобулинемия и агамаглобулинемия. Нивата на имуноглобулините трябва да бъдат проследени след лечението с Kymriah. При пациентите с ниски нива на имуноглобулините трябва да бъдат предприети съответните превантивни мерки, като предпазни мерки срещу инфекции, антибиотична профилактика и заместителна терапия с имуноглобулин в съответствие с възрастта и стандартните ръководства.

Синдром на туморен лизис (TLS)

Понякога се наблюдава TLS, който може да бъде тежък. За да се намали рискът от възникване на TLS, пациентите с повишена пикочна киселина или голям туморен товар трябва да получават алопуринол или алтернативна профилактика преди инфузията на Kymriah. Трябва да се следи за признаци и симптоми на TLS, и при възникване на такъв, да бъде третиран в съответствие със стандартните ръководства.

Съпътстващо заболяване

Пациентите с анамнеза за активно заболяване на ЦНС или незадоволителна бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция са изключени от проучванията. Тези пациенти вероятно са по-уязвими към последствията от нежеланите реакции, описани по-долу, и изискват специално внимание.

Предшестваща трансплантация на стволови клетки

Не се препоръчва пациентите да получават Kymriah в рамките на 4 месеца след провеждане на алогенна трансплантация на стволови клетки (ТСК) поради потенциалния риск Kymriah да влоши GVHD. Левкоферезата за производството на Kymriah трябва да се проведе поне 12 седмици след алогенната ТСК.

Серологично изследване

Понастоящем няма опит с производството на Kymriah при пациенти, които имат положителни изследвания за HBV, HCV и HIV.

Преди вземането на клетки за производство трябва да се проведе скрининг за HBV, HCV и HIV в съответствие с клиничните ръководства. При пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В-клетки, може да възникне реактивиране на вируса на хепатит В (HBV) и може да причини фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Предшестващо лечение с anti-CD19 терапия

Има ограничен опит с приложението на Kymriah при пациенти, при които преди това е проведена терапия, насочена срещу CD19. Въпреки че се наблюдава активност на тисагенлеклевцел, данните понастоящем са твърде ограничени, за да се направи адекватна оценка на профила полза-риск при тези пациенти. Kymriah не се препоръчва при пациенти с рецидив на CD19-отрицателна левкемия след предшестваща анти-CD19 терапия.

Повлияване на вирусологични тестове

Поради определен брой и кратки участъци от идентична генетична информация между лентивирусния вектор, използван за създаване на Kymriah, и HIV, някои от продаваните тестове за откриване на HIV-специфични нуклеинови киселини (HIV Nucleic acid tests, NAT) могат да дадат фалшиво положителни резултати.

Реакции на свръхчувствителност

Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, може да се дължат на диметилсулфоксид (DMSO) и декстран 40 в Kymriah. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани в периода на инфузията.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на Kymriah.

Съдържание на натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа 24,3 до 121,5 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 1 до 6% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични или фармакодинамични проучвания за лекарствени взаимодействия с тисагенлеклевцел в педиатричната популация или популацията от възрастни. Съпътстващото приложение на вещества, за които е известно, че потискат Т-клетъчната функция, не е официално проучено. Приложението на ниски дози стероиди, съгласно алгоритъма за лечение на синдрома на освобождаване на цитокини, не оказва влияние върху експандирането и персистирането на CAR-T-клетките. Съпътстващото приложение на средства, за които се знае, че стимулират Т-клетъчната функция, не е проучено и ефектите им са неизвестни.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи ваксини по време на или след лечение с Kymriah не е проучена. Като предпазна мярка ваксинация с живи ваксини не се препоръчва поне 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечението с Kymriah и в периода до имунно възстановяване след лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

При жените в детеродна възраст трябва да се направи тест за бременност преди започване на лечението с Kymriah.

Вижте кратката характеристика на продукта за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване за информация относно нуждата от ефективна контрацепция при пациенти, при които се прилага химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Има недостатъчно данни от експозицията, за да се дадат препоръки относно продължителността на контрацепцията след лечението с Kymriah.

Бременност

Липсват данни от употребата на тисагенлеклевцел при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни с тисагенлеклевцел, за да се оцени дали може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени (вж. точка 5.3). Не се знае дали тисагенлеклевцел има потенциала да премине във фетуса през плацентата и да предизвика фетална токсичност, включително В-клетъчна лимфоцитопения. Kymriah не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за плода. Бременност след терапия с Kymriah трябва да се обсъди с лекуващия лекар. Бременните жени, при които се прилага Kymriah, може да имат хипогамаглобулинемия. Необходимо е да се изследват нивата на имуноглобулините при новородените на майки, лекувани с Kymriah.

Кърмене

Не е известно дали клетките тисагенлеклевцел се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Жените, които кърмят, трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за кърмачето.

Кърменето след приложение на Kymriah трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на Kymriah върху фертилитета. Влиянието на Kymriah върху мъжкия и женския фертилитет не е изследвано в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kymriah повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради възможността за възникване на неврологични събития, включително променен психичен статус или гърчове, пациентите, при които се прилага Kymriah, са изложени на риск от променено или понижено ниво на съзнание или координация и трябва да се въздържат от шофиране или работа с тежки, или потенциално опасни машини в рамките на 8 седмици след инфузията с Kymriah.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката за безопасността е въз основа на общо 424 пациенти (педиатрични пациенти и млади възрастни с В-клетъчна ОЛЛ, DLBCL и FL), които са получавали Kymriah в три многоцентрови, основни клинични проучвания.

В-клетъчна ОЛЛ

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са установени при 212 пациенти, на които е приложена инфузия с Kymriah в основното клинично изпитване CCTL019B2202 и подкрепящите проучвания CCTL019B2205J и CCTL019B2001X.

Най-честите нехематологични нежелани реакции са синдром на освобождаване на цитокини (75%), инфекции (70%), хипогамаглобулинемия (49%), пирексия (43%) и намален апетит (28%).

Най-честите хематологични лабораторни отклонения са понижен брой бели кръвни клетки (100%), понижен хемоглобин (99%), понижен брой неутрофили (98%), понижен брой лимфоцити (98%) и понижен брой тромбоцити (95%).

Нежелани реакции Степен 3 и 4 се съобщават при 86% от пациентите. Най-честата нехематологична нежелана реакция Степен 3 и 4 е синдром на освобождаване на цитокини (37%).

Най-честите хематологични лабораторни отклонения Степен 3 и 4 са понижен брой бели кръвни клетки (97%), понижен брой лимфоцити (94%), понижен брой неутрофили (96%), понижен брой тромбоцити (70%) и понижен хемоглобин (46%).

Нежелани реакции Степен 3 и 4 се наблюдават по-често през първите 8 седмици след инфузията (78% от пациентите) в сравнение с периода след това (49% от пациентите).

DLBCL

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са установени при 115 пациенти, при които е приложена инфузия с Kymriah, в едно глобално многоцентрово международно проучване, т.е. текущото основно клинично проучване CCTL019C2201.

Най-честите нехематологични нежелани реакции са синдром на освобождаване на цитокини (57%), инфекции (58%), пирексия (35%), диария (31%), гадене (29%), умора (27%) и хипотония (25%).

Най-честите хематологични лабораторни отклонения са понижен брой лимфоцити (100%), понижен брой бели кръвни клетки (99%), понижен хемоглобин (99%), понижен брой неутрофили (97%) и понижен брой тромбоцити (95%).

Нежелани реакции Степен 3 и 4 се съобщават при 88% от пациентите. Най-честите нехематологични нежелани реакции Степен 3 и 4 са инфекции (34%) и синдром на освобождаване на цитокини (23%).

Най-честите (>25%) хематологични лабораторни отклонения Степен 3 и 4 са понижен брой лимфоцити (95%), понижен брой неутрофили (82%), понижен брой бели кръвни клетки (78%), понижен хемоглобин (59%) и понижен брой тромбоцити (56%).

Нежелани реакции Степен 3 и 4 се наблюдават по-често в рамките на първите 8 седмици след инфузията (82%) в сравнение с периода след това (48%).

FL

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са установени при 97 пациенти, на които е приложена инфузия Kungiah в едно глобално, многоцентрово, международно проучване, т.е. текущото основно клинично проучване CCTL019E2202.

Най-честите нехематологични нежелани реакции (>25%) са синдром на освобождаване на цитокини (50%), инфекции (50%) и главоболие (26%).

Най-честите хематологични лабораторни отклонения са понижен хемоглобин (94%), понижен брой лимфоцити (92%), понижен брой бели кръвни клетки (91%), понижен брой неутрофили (89%) и понижен брой тромбоцити (89%).

Нежелани реакции от Степен 3 и 4 са съобщавани при 75% от пациентите. Най-честите нехематологични нежелани реакции от Степен 3 и 4 са инфекции (16%).

Най-честите (>25%) хематологични лабораторни отклонения от Степен 3 и 4 са понижен брой лимфоцити (87%), понижен брой бели кръвни клетки (74%), понижен брой неутрофили (71%), понижен брой тромбоцити (26%) и понижен хемоглобин (25%).

Нежелани реакции от Степен 3 и 4 се наблюдават по-често през първите 8 седмици след инфузията (70%) в сравнение с периода след това (40%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са установени при 79, 115 и 97 пациенти в хода на текущите многоцентрови основни клинични проучвания (CCTL019B2202, CCTL019C2201 и CCTL019E2202), както и при 64 и 69 пациенти в подкрепящите проучвания (CCTL019B2205J и CCTL019B2001X). Нежеланите лекарствени реакции от тези клинични проучвания (Таблица 2) са изброени съгласно MedDRA по системо-органични класове. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота, в низходящ ред и е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните проучвания

Инфекции и инфестации¹⁾	
Много чести:	Инфекции – неустановен патоген, вирусни инфекции, бактериални инфекции
Чести:	Гъбични инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения
Чести:	Левкопения, панцитопения, коагулопатия, лимфопения
Нечести:	В-клетъчна аплазия
Нарушения на имунната система	
Много чести:	Синдром на освобождаване на цитокини, хипогамаглобулинемия ²⁾
Чести:	Реакции, свързани с инфузията, реакция на присадката срещу приемателя ³⁾ , хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Понижен апетит, хипокалиемия, хипофосфатемия
Чести:	Хипомагнезиемия, хипоалбуминемия ⁴⁾ , хипергликемия, хипонатриемия, хиперурикемия ⁵⁾ , хиперкалциемия, синдром на туморен лизис, хиперкалиемия, хиперфосфатемия ⁶⁾ , хипернатриемия, хиперферитинемия ⁷⁾ , хипокалциемия
Нечести:	Хипермагнезиемия

Психични нарушения	
Чести:	Тревожност, делириум ⁸⁾ , разстройства на съня ⁹⁾
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие ¹⁰⁾ , енцефалопатия ¹¹⁾
Чести:	Замаяност ¹²⁾ , периферна невропатия ¹³⁾ , тремор ¹⁴⁾ , двигателни нарушения ¹⁵⁾ , гърчове ¹⁶⁾ , разстройства на речта ¹⁷⁾ , невралгия ¹⁸⁾
Нечести:	Исхемичен мозъчен инсулт, атаксия ¹⁹⁾ , синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки**
Нарушения на очите	
Чести:	Зрително увреждане ²⁰⁾
Сърдечни нарушения	
Много чести:	Тахикардия ²¹⁾
Чести:	Сърдечна недостатъчност ²²⁾ , сърдечен арест, предсърдно мъждене
Нечести:	Вентрикуларни екстрасистоли
Съдови нарушения	
Много чести:	Хеморагия ²³⁾ , хипотония ²⁴⁾ , хипертония
Чести:	Тромбоза ²⁵⁾ , синдром на нарушена капилярна пропускливост
Нечести:	Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Кашлица ²⁶⁾ , диспнея ²⁷⁾ , хипоксия
Чести:	Орофарингеална болка ²⁸⁾ , белодробен оток ²⁹⁾ , назална конгестия, плеврален излив, тахипнея
Нечести:	Синдром на остър респираторен дистрес, белодробна инфилтрация
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, гадене, повръщане, запек, болка в корема ³⁰⁾
Чести:	Стоматит, абдоминална дистензия, сухота в устата, асцит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив ³¹⁾
Чести:	Сърбеж, еритем, хиперхидроза, нощни изпотявания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, мускулно-скелетна болка ³²⁾
Чести:	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести:	Остро бъбречно увреждане ³³⁾
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Пирексия, умора ³⁴⁾ , оток ³⁵⁾ , болка ³⁶⁾
Чести:	Грипоподобно заболяване, астения, синдром на полиорганна дисфункция, втрисане
Изследвания	
Много чести:	Понижен брой на лимфоцитите*, понижен брой на белите кръвни клетки*, понижен хемоглобин*, понижен брой на неутрофилите*, понижен брой на тромбоцитите*, повишени чернодробни ензими ³⁷⁾
Чести:	Повишен билирубин в кръвта, понижаване на теглото, понижен фибриноген в кръвта, повишено международно нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR), повишен фибринов D-димер, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, удължено протромбиново време
1)	Представените инфекции и инфестации отразяват групови термини от високо ниво.
2)	Хипогамаглобулинемия включва понижен имуноглобулин А в кръвта, понижен имуноглобулин G в кръвта, понижен имуноглобулин М в кръвта, хипогамаглобулинемия, имунен дефицит, общ вариабилен имунен дефицит и понижени имуноглобулини.

- 3) Реакция на присадката срещу приемателя (Graft-versus-host disease, GvHD) включва GvHD, GvHD в стомашно-чревния тракт, GvHD в кожата
- 4) Хипоалбуминемия включва понижен албумин в кръвта, хипоалбуминемия
- 5) Хиперурикемия включва повишена пикочна киселина в кръвта, хиперурикемия
- 6) Хиперфосфатемия включва повишен фосфор в кръвта, хиперфосфатемия
- 7) Хиперферитинемия включва хиперферитинемия, повишен серумен феритин
- 8) Делириум включва ажитираност, делириум, халюцинации, зрителни халюцинации, раздразнителност и безпокойство.
- 9) Разстройства на съня включват безсъние, кошмари и разстройства на съня.
- 10) Главоболие включва главоболие и мигрена.
- 11) Енцефалопатия включва автоматизъм, когнитивно разстройство, обърканост, понижено ниво на съзнание, нарушено внимание, енцефалопатия, летаргия, нарушение на паметта, промени в психичния статус, метаболитна енцефалопатия, сънливост и нарушения в мисленето. Енцефалопатията е доминираща характеристика на невротоксичния синдром, свързан с имунните ефекторни клетки (ICANS), заедно с други симптоми.
- 12) Замааност включва замааност, пресинкоп и синкоп.
- 13) Периферна невропатия включва дизестезия, хиперестезия, хипоестезия, периферна невропатия, парестезия и периферна сензорна невропатия.
- 14) Тремор включва дискинезия и тремор.
- 15) Двигателни нарушения включват мускулни спазми, мускулни потрепвания, миоклонус и миопатия.
- 16) Гърчове включват генерализирани тонично-клонични гърчове, гърчове и статус епилептикус.
- 17) Разстройства на речта включва афазия, дизартрия и нарушения на речта.
- 18) Невралгия включва невралгия и ишиас.
- 19) Атаксия включва атаксия и дисметрия.
- 20) Зрително увреждане включва замъглено зрение и зрително увреждане.
- 21) Тахикардия включва синусова тахикардия, надкамерна тахикардия, тахикардия.
- 22) Сърдечна недостатъчност включва сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция и деснокамерна дисфункция.
- 23) Кръвоизлив включва анален кръвоизлив, мехури с кръв, наличие на кръв в урината, кръвоизлив на мястото на поставяне на катетър, мозъчен кръвоизлив, конюнктивална хеморагия, контузия, хеморагичен цистит, дисеминирана интраваскуларна коагулация, кръвоизлив при язва на дванадесетопръстника, екхимоза, епистаксис, контузия на окото, стомашно-чревен кръвоизлив, гингивално кървене, хемартроза, хематемеза, хематохезия, хематома, хематурия, хемоптиза, силно менструално кървене, хематом на мястото на инжектирането, междуменструално кървене, голям интестинален кръвоизлив, кръвоизлив на устните, мелена, кръвоизлив в устата, кръвоизлив на лигавицата, орален мехур с кръв, периорбитален хематом, перитонеален хематом, петехии, кръвоизлив във фаринкса, кръвоизлив след процедурата, белодробен кръвоизлив, пурпура, ректален кръвоизлив, ретинална хеморагия, кръвоизлив в областта на стома, подкожен хематом, субдурален хематом, субдурален кръвоизлив, кръвоизлив в зъбно костно гнездо, кръвоизлив на трахеята, травматичен хематом, туморен кръвоизлив, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт и вагинален кръвоизлив.
- 24) Хипотония включва хипотония и ортостатична хипотония.
- 25) Тромбоза включва дълбока венозна тромбоза, емболизъм, белодробен емболизъм, тромбоза, тромбоза на вена кава и венозна тромбоза.
- 26) Кашлица включва кашлица, продуктивна кашлица и кашличен синдром на горните дихателни пътища.
- 27) Диспнея включва остра респираторна недостатъчност, диспнея, диспнея при усилие, респираторен дистрес и дихателна недостатъчност.
- 28) Орофарингеална болка включва орална болка и орофарингеална болка.
- 29) Белодробен оток включва остър белодробен оток и белодробен оток.
- 30) Коремна болка включва стомашен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в стомашно-чревния тракт.

- 31) Обрив включва дерматит, акнеiformен дерматит, контактен дерматит, обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.
- 32) Мускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетна болка, болка във врата, несърдечна болка в областта на гръдния кош.
- 33) Остро бъбречно увреждане включва остро бъбречно увреждане, анурия, азотемия, абнормен креатинин в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта, бъбречна недостатъчност, бъбречна тубулна дисфункция и бъбречна тубулна некроза.
- 34) Умора включва умора и общо неразположение.
- 35) Оток включва оток на лицето, задържане на течности, генерализиран оток, хиперволемия, локализиран оток, периферни отоци, периорбитален оток и периферно подуване.
- 36) Болка включва болка и болка в крайниците.
- 37) Повишени чернодробни ензими включват повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази.
- * Честотата е базирана на лабораторни стойности. При пациентите са отчетени само най-високите степени, наблюдавани след изходно ниво.
- ** Съкратено като ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Симптомите и признаците може да прогресират и може да включват афазия, променено ниво на съзнание, нарушение на когнитивните умения, двигателна слабост, гърчове и мозъчен оток.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

В клиничните проучвания при педиатрични и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ (N=212), синдром на освобождаване на цитокини се съобщава при 75% от пациентите (37% Степен 3 или 4; 0,5% [1 пациент] с летален изход).

В текущото клинично проучване при DLBCL (N=115) синдром на освобождаване на цитокини се съобщава при 57% от пациентите, (23% Степен 3 или 4).

В текущото клинично проучване при FL (N=97), за синдром на освобождаване на цитокини се съобщава при 50% от пациентите. Не са съобщавани събития от Степен 3 или 4.

Синдромът на освобождаване на цитокини се класифицира съгласно критериите на Penn в проучванията при педиатрични пациенти и млади възрастни с В-клетъчен ОЛЛ и DLBCL, както следва: Степен 1: леки реакции, реакции, изискващи поддържащи грижи; Степен 2: умерени по тежест реакции, реакции, изискващи интравенозна терапия; Степен 3: тежки реакции, реакции, изискващи ниски дози вазоконстриктори или добавяне на кислород; Степен 4: животозастрашаващи реакции, такива, изискващи високи дози вазоконстриктори или интубация; Степен 5: смърт.

Синдромът на освобождаване на цитокини се класифицира съгласно критериите на Lee в проучването за FL, както следва: Степен 1: леки общи симптоми, изискващи симптоматично лечение; Степен 2: симптоми, изискващи умерена интервенция, като добавяне на нискодебитен кислород или ниска доза вазоконстриктор; Степен 3: симптоми, изискващи агресивна интервенция като добавяне на високодебитен кислород и висока доза вазоконстриктор; Степен 4: животозастрашаващи симптоми, изискващи интубация; Степен 5: смърт.

За клиничното овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини, вижте точка 4.4 и Таблица 1.

Инфекции и фебрилна неутропения

При пациентите с В-клетъчна ОЛЛ тежки инфекции (Степен 3 и по-висока), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, възникват при 36% от пациентите след инфузия с Kymriah. Общата честота (всички степени) е 70% (неопределени 55%, вирусни 31%, бактериални 24% и гъбични 12%) (вж. точка 4.4). 41% от пациентите са имали някаква инфекция в рамките на 8 седмици след инфузията на Kymriah.

При пациентите с DLBCL тежки инфекции (Степен 3 и по-висока), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, възникват при 34% от пациентите. Общата честота (всички степени) е 58% (неопределени 48%, бактериални 15%, гъбични 11% и вирусни 11%) (вж. точка 4.4). 37% от пациентите са имали някаква инфекция в рамките на 8 седмици.

При пациентите с FL тежки инфекции (Степен 3 и 4) възникват при 16% от пациентите. Общата честота (всички степени) е 50% (неопределени 36%, вирусни 17%, бактериални 6% и гъбични 2%) (вж. точка 4.4). 19% от пациентите са имали някаква инфекция в рамките на 8 седмици.

Наблюдава се тежка фебрилна неутропения (Степен 3 или 4) при 26% от педиатричните и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ, 17% от пациентите с DLBCL и 12% от пациентите с FL. Вижте точка 4.4 за лечението на фебрилна неутропения преди и след инфузията на Kymriah.

Продължителни цитопении

Цитопениите са много чести въз основа на предходните химиотерапии и при лечение с Kymriah.

Всички педиатрични и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ са получили цитопения Степен 3 или 4 в определен момент след инфузията на Kymriah. Цитопении Степен 3 и 4, които не отшумяват до 28-ия ден след инфузията на Kymriah, въз основа на лабораторните находки, са включвали понижен брой бели кръвни клетки (50%), неутрофили (56%), лимфоцити (43%) и тромбоцити (32%), както и понижен хемоглобин (11%).

Всички възрастни пациенти с DLBCL са имали цитопении Степен 3 и 4 в определен момент след инфузия с Kymriah. Цитопении Степен 3 и 4, които не отшумяват до 28-ия ден, въз основа на лабораторните находки, са включвали понижен брой тромбоцити (39%), лимфоцити (29%), неутрофили (25%) и бели кръвни клетки (21%), както и понижен хемоглобин (14%).

При възрастни пациенти с FL, 99% са имали цитопении Степен 3 и 4 в някакъв момент след инфузия с Kymriah. Цитопении Степен 3 и 4, които не отшумяват до 28-ия ден след инфузията с Kymriah, въз основа на лабораторните находки, са включвали понижен брой лимфоцити (23%), тромбоцити (17%), неутрофили (16%) и бели кръвни клетки (13%), както и понижен хемоглобин (3%).

Неврологични нежелани реакции

Голяма част от невротоксичните събития възникват в рамките на 8 седмици след инфузията и са преходни.

При педиатричните и младите възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ сериозни неврологични нежелани реакции, включително прояви на енцефалопатия и/или делириум възникват при 32% от пациентите (10% са Степен 3 или 4) в рамките на 8 седмици след инфузията на Kymriah. При пациентите с DLBCL, прояви на енцефалопатия и/или делириум възникват при 20% от пациентите (11% са Степен 3 или 4) в рамките на 8 седмици след инфузията на Kymriah. При пациентите с FL те възникват при 9% от пациентите (1% от Степен 3 или 4) в рамките на 8 седмици след инфузията на Kymriah. Сред невротоксичните събития при пациенти с FL, синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) възниква при 4% от пациентите (1% от Степен 3 или 4), всички в рамките на 8 седмици след инфузията на Kymriah.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се съобщава при 49% от пациентите, лекувани с Kymriah за p/p ОЛЛ, 17% от пациентите с p/p DLBCL и 17% от пациентите с p/p FL.

Бременните жени, при които се прилага Kymriah, могат да имат хипогамаглобулинемия. Необходимо е да се направи оценка на нивата на имуноглобулините при новородените на майки, лекувани с Kymriah.

Имуногенност

В клиничните проучвания имуногенността на тисагенлеклевцел по отношение на хуморалния имунитет е измерена чрез определяне на антимиштите CAR19 антитела (анти-mCAR19) в серума преди и след приложението. Мнозинството от педиатричните и млади възрастни пациенти с ОЛЛ (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), възрастни пациенти с DLBCL (C2201, 93,9%) и възрастни пациенти с FL (E2202, 66,0%) са били позитивни за анти-mCAR19 антитела преди приложението на дозата.

Индуцирани от лечението анти-mCAR19 антитела се установяват при 40,5% от педиатричните и млади възрастни пациенти с ОЛЛ (B2202), при 8,7% от възрастните пациенти с DLBCL и 28,7% от възрастните пациенти с FL. Съществуващите преди лечението и индуцираните от лечението антитела не са били свързани с повлияване на клиничния отговор нито са оказали влияние върху експандирането и персистирането на тисагенлеклевцел. Няма доказателства, че съществуващите преди лечението и индуцираните от лечението анти-mCAR19 антитела повлияват безопасността или ефективността на Kymriah.

Не са наблюдавани Т-клетъчно медирирани имунни отговори при педиатричните и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ, възрастните пациенти с p/p DLBCL и възрастни пациенти с FL.

Педиатрична популация

Безопасността на тисагенлеклевцел при педиатрични пациенти с p/p В-клетъчна ОЛЛ на възраст 3 години и по-големи е оценена сред 212 пациенти в основното проучване B2202 и подкрепящите проучвания B2205J и B2001X, в които повечето от пациентите (81%) са на възраст под 18 години (65/79 в B2202, 54/64 в B2205J и 52/69 в B2001X). Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при педиатричните пациенти са отразени в „Обобщение на профила на безопасност“ и в Таблица 2 по-горе.

Безопасността на тисагенлеклевцел при педиатрични пациенти с p/p В-клетъчна ОЛЛ на възраст под 3 години е оценена в обсервационното проучване B2401 (n=43), в което цялостният опит относно безопасността съответства като цяло на известния профил на безопасност на тисагенлеклевцел.

Постмаркетингов опит

Следните нежелани реакции са получени по време на постмаркетинговия опит с Kymriah чрез спонтанни съобщения на случаи, случаи описани в литературата, програми за разширен достъп и клинични проучвания, различни от глобалните регистрационни проучвания. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неопределена големина, не винаги е възможно надеждно да се определи тяхната честота или да се установи причинно-следствената връзка с употребата на тисагенлеклевцел.

С неизвестна честота: Анафилактична реакция/реакция свързана с инфузията, невротоксичност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се съобщава за предозиране.

В случай на предозиране потенциалният риск се състои в повишена вероятност от развитие на CRS, включително тежък CRS. За внимателно наблюдение вижте точка 4.2, за симптоми и лечение на CRS вижте точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XL04.

Механизъм на действие

Тисагенлеклевцел е автоложен продукт за имуноклетъчна антинеопластична терапия, която включва препрограмиране на собствените Т-клетки на пациента чрез трансгенно кодиране на химерен антигенен рецептор (CAR), за да откриват и елиминират клетките, експресиращи CD19. CAR е съставен от миши едноверижен антиядло-фрагмент, който разпознава CD19 и е свързан с вътреклетъчни сигнални домейни от 4-1BB (CD137) и CD3 зета. CD3 зета компонентът е критичен за инициирането на Т-клетъчната активация и антитуморното действие, докато 4-1BB усилва експандирането и персистирането на тисагенлеклевцел. Свързвайки се със CD19-експресиращите клетки, CAR предава сигнал, усилващ експандирането на Т-клетките и персистирането на тисагенлеклевцел.

Клинична ефикасност и безопасност

Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)

Безопасността и ефикасността на лечението с Kymriah при педиатрични и млади възрастни пациенти на възраст до 25 години включително, с рецидивираща или рефрактерна (p/r) В-клетъчна ОЛЛ са оценени при общо 203 пациенти в едно основно (B2202, N=79) и две подкрепящи (B2205J, N=64 и B2101J, N=60) отворени проучвания фаза I/II с едно рамо. При всички пациенти е взет материал чрез левкофереза и е криоконсервиран преди или при включване в проучването.

Основното проучване B2202 (ELIANA) е многоцентрово проучване фаза II с едно рамо при педиатрични и млади възрастни пациенти с p/r В-клетъчна ОЛЛ. От 97 включени пациенти, 79 получават инфузия с Kymriah; при 8 пациенти (8%) Kymriah не е могъл да бъде произведен; причините за преустановяване на участието в проучването преди инфузията Kymriah са смърт (n=7; 7%) или нежелани събития (n=3; 3%), докато в клиничното проучване се чака производството на Kymriah. Медианата на продължителността на проследяване в проучването, определена като времето от инфузията на Kymriah до датата на приключване или преустановяване на проследяването преди датата за заключване на данните, е 16,0 месеца (диапазон: 0,4–34,4). Медианата на времето от инфузията на Kymriah до датата за заключване на данните е 24,2 месеца (диапазон: 4,5–35,1). Проучването все още продължава.

Основната информация на изходно ниво за включените пациенти и за тези, на които е приложена инфузия, е представена в Таблица 3. Повечето пациенти (69/79, 87%) са приемали свързваща (бриджинг) терапия, докато са изчаквали приложението на Kymriah. Общо при 76 от 79 пациенти (96%), на които е приложена инфузия Kymriah, е проведена също така химиотерапия за лимфоцитно изчерпване след включване в проучването и преди инфузията на единична доза Kymriah (вж. точка 4.2 за условия за провеждане на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване).

Таблица 3 Проучване B2202: Информация на изходно ниво относно популацията пациенти – включени и с приложена инфузия

	Включени N=97 n (%)	Пациенти с приложена инфузия N=79 n (%)
Възраст (години)		
Средна (стандартно отклонение)	12 (5,48)	12 (5,38)
Медиана (минимум – максимум)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Възrastова категория (години) - n (%)		
<10 години	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 години и <18 години	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 години	17 (17,5)	14 (17,7)
Пол - n (%)		
Мъже	54 (55,7)	45 (57,0)
Жени	43 (44,3)	34 (43)
Статус на заболяването - n (%)		
Първична рефрактерност ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Рецидивиращо заболяване ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Предшестваща трансплантация на стволови клетки - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Първична рефрактерност: никога не е имало морфологична пълна ремисия (CR) преди проучването;		
² Рецидивиращо заболяване: имало е поне един рецидив преди проучването		

Ефикасността е установена чрез първичната крайна точка - обща степен на ремисия (ORR), в която са включени най-добрите цялостни отговори като пълна ремисия (CR) или пълна ремисия с непълно възстановяване на кръвната картина (CRi) в рамките на 3 месеца след инфузията, определена на база оценката на Комисия за независима оценка (Independent Review Committee - IRC), както и вторичните крайни точки, включително продължителността на ремисията (DOR) и процентът пациенти, постигнали CR или CRi с минимална резидуална болест (MRD) <0,01%, определена чрез флоуцитометрия (MRD-негативни). Вижте Таблица 4 за резултатите за ефикасност от това проучване. ORR си съответства във всички подгрупи. При осем пациенти (10,1%), постигнали CR/CRi след инфузията на Kymriah, е проведена трансплантация на хемопоетични стволови клетки, докато са в ремисия, като на 6 от тези пациенти (7,6%) е извършена трансплантация в рамките на първите 6 месеца след инфузията, докато са в ремисия. Kymriah е прилагана в специализирани центрове за лечение с Kymriah при хоспитализирани пациенти и в амбулаторни условия.

Таблица 4 Проучване В2202: Резултати за ефикасност при педиатрични и млади възрастни пациенти с рецидивираща/рефрактерна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)

Първична крайна точка	Включени пациенти N=97	Пациенти с приложена инфузия N=79
Обща степен на ремисия (ORR)^{1,2}, n (%) 95% CI	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Основна вторична крайна точка	N=97	N=79
CR или CRi с MRD отрицателен костен мозък ^{5,6} , n (%) 95% CI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Продължителност на ремисията (DOR)⁷	N=65	N=65
% вероятност за липса на събитие на 12-ия месец	66,3	66,3
% вероятност за липса на събитие на 18-ия месец	66,3	66,3
Медиана (месеци) (95% CI)	Не е достигната (20,0; NE ⁹)	Не е достигната (20,0; NE)
Друга вторична крайна точка	N=97	N=79
Обща преживяемост (OS)⁸		
% вероятност за преживяемост на 12-ия месец	69,8	76,4
% вероятност за преживяемост на 24-ия месец	56,9	66,3
Медиана (месеци) (95% CI)	Не е достигната (19,4; NE)	Не е достигната (28,2; NE)
¹	Необходимо е ремисията да се запази в продължение на поне 28 дни без клинични данни за рецидив.	
²	p-стойност, определена чрез едностранен точен тест за номинални променливи, въз основа на H0: ORR ≤20% спрямо Ha: ORR >20%	
³	CR (пълна ремисия) се дефинира като <5% бласти в костния мозък, циркулиращите бласти в кръвта трябва да са <1%, без данни за екстремедуларна болест и пълно възстановяване на кръвната картина (тромбоцити >100 000/μl и абсолютен неутрофилен брой [ANC] >1 000/μl) без хемотрансфузия.	
⁴	CRi (пълна ремисия с непълно възстановяване на кръвната картина) се дефинира като <5% бласти в костния мозък, циркулиращите бласти в кръвта трябва да са <1%, без данни за екстремедуларна болест и без пълно възстановяване на кръвната картина със или без хемотрансфузия.	
⁵	MRD (минимална резидуална болест) отрицателен се дефинира като MRD <0,01% според флоуцитометрия.	
⁶	p-стойност, определена чрез едностранен точен тест за номинални променливи, въз основа на H0: Честота на MRD негативна ремисия ≤15% спрямо Ha: >15%.	
⁷	DOR се дефинира като времето от настъпването на CR или CRi до възникването на рецидив или смърт поради подлежащото заболяване, което е първо (N=65).	
⁸	OS е дефинирана като времето от датата на инфузията Кумгiah до датата на настъпване на смърт поради някаква причина за пациенти, получили инфузия, и времето от дата на включване до датата на настъпване на смърт поради някаква причина за включените пациенти.	
⁹	Не е оценено	

Качеството на живот, свързано със здравето (Health related quality of life, HRQoL), е оценено чрез въпросниците PedsQL и EQ-5D, попълнени от пациентите на възраст 8 години и повече (n=61). При отговорилите пациенти (n=51), средната промяна (SD) в общия скор на PedsQL спрямо изходното ниво е 13,1 (13,45) на 3-ия месец, 15,4 (16,81) на 6-ия месец и 25,0 (19,09) на 12-ия месец, а средната (SD) промяна в EQ-5D VAS скор спрямо изходното ниво е 16,0 (16,45) на 3-ия месец, 15,3 (18,33) на 6-ия месец и 21,7 (17,14) на 12-ия месец, което показва клинично значимо подобрене в HRQoL след инфузията на Kymriah.

Подкрепящото проучване B2205J (ENSIGN) е многоцентрово проучване фаза II с едно рамо при педиатрични и млади възрастни пациенти с r/p B-клетъчна ОЛЛ. Проучването има подобен дизайн и включва сравними популации пациенти като основното проучване B2202. Основната разлика между тези две проучвания е определението за първична крайна точка за ефикасност ORR, която е измерена в рамките на 6 месеца след инфузията на Kymriah в проучването B2205J, спрямо 3 месеца в основното проучване. От 75 включени пациенти, 64 получават инфузия на Kymriah, при 5 пациенти (6,7%) Kymriah не е могъл да бъде произведен, а 6 пациенти (8,0%) са починали, докато са чакали производството на Kymriah в клиничното проучване. Медианата на продължителност на проследяване в проучването, определена като времето от инфузията на Kymriah до датата на приключване или преустановяване на проследяването преди датата на заключване на данните в окончателния анализ, е 12,2 месеца (диапазон: 0,4-49,3). Медианата на времето от инфузията на Kymriah до датата на заключване на данните, е 31,7 месеца (диапазон: 17,6-56,0).

Сред пациентите, получили инфузията, медианата на възрастта е 12,5 години (диапазон: 3 до 25), 34 (53,1%) са жени, а 30 (46,9%) са мъже, 10,9% са имали първично рефрактерно заболяване, 89,1% са били с рецидивиращо заболяване, а 43,8% от пациентите са имали поне една предшестваща трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Характеристиките на заболяването от изходното ниво са подобни при включените пациенти по отношение на възраст (медиана на възрастта е 13,0 години, диапазон: 3 до 25), пол (46,7% жени и 53,3% мъже), първична рефрактерност (10,7%) и анамнеза за предшестваща трансплантация (42,7%). Мнозинството от пациентите, на които е приложена инфузията (57/64, 89,1%), са получавали свързваща (бриджинг) химиотерапия, докато са изчаквали приложението на Kymriah. Общо при 60 от 64-те пациенти (93,8%), на които е приложена инфузия с Kymriah, е проведена също така химиотерапия за лимфоцитно изчерпване след включване в проучването и преди инфузията на единична доза Kymriah.

Ефикасността е установена чрез първичната крайна точка ORR, която включва най-добрия общ отговор като CR или CRi, които са поддържани най-малко за 28 дни в рамките на 6 месеца след инфузията, определена от IRC оценка, както и вторичните крайни точки, включително DOR, частта от пациентите, които са постигнали CR или CRi с MRD-отрицателен статус на заболяването, както и OS. Сред пациентите, на които е приложена инфузия, ORR се отчита при 45 пациенти (70,3%; 59,4% CR и 10,9% CRi). CR/CRi с MRD с отрицателен статус на костен мозък е съобщена при 43 пациенти (67,2%). Медианата на DOR не е достигната и вероятността за липса на събитие на 12-ия месец е 70,5%. Вероятността за преживяемост на 24-ия месец е 54,7%, а медианата на OS е изчислена на 29,9 месеца (95% CI: 15,1; 42,4). Резултатите от OS са потвърдени в актуализирани анализи за OS (т.е., медианата на OS е 29,9 месеца [95% CI: 15,2; NE] с 57,6% вероятност за преживяемост на 24-ия месец, с медиана на проследяването за OS 25,9 месеца), в които са включени пациенти, прехвърлени в отделно проучване за дългосрочно проследяване. Седем пациенти (10,9%), които са постигнали CR/CRi след инфузията на Kymriah, са продължили с трансплантация на хемопоетични стволови клетки, докато са в ремисия по време на проучването, като 5 от пациентите (7,8%) са преминали към трансплантация в рамките на първите 6 месеца след инфузията. Резултатите за ефикасност, съобщени за включените пациенти (n=75) демонстрират 60,0% ORR (50,7% CR и 9,3% CRi; 57,3% с MRD отрицателен статус на костен мозък). Съобщената обща преживяемост във включената популация съответства на популацията, получила инфузия.

Специални популации

Не са наблюдавани разлики в ефикасността или безопасността между отделните възрастови подгрупи.

Пациенти с активна левкемия с инфилтрация на ЦНС

От четирима пациенти с активна левкемия с инфилтрация на ЦНС (т.е. ЦНС-3), включени в проучване B2101J, трима имат синдром на освобождаване на цитокини (Степен 2-4) и преходни неврологични отклонения (Степен 1-3), които отшумяват в рамките на 1-3 месеца след инфузията. Един пациент умира вследствие на прогресия на заболяването, а останалите трима постигат CR или CRi и продължават да са живи 1,5-2 години след инфузията.

Дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL)

Безопасността и ефикасността на лечението с Kymriah при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен (р/р) дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), при които са приложени ≥ 2 линии химиотерапия, включително ритуксимаб и антрациклин, или с рецидив след трансплантация на автоложни хемопоетични стволови клетки (ТХСК) са оценени в отворено основно проучване с едно рамо. В проучване C2201 не са включвани пациенти с богат на Т-клетки/богат на хистиоцити В-едроклетъчен лимфом (ТНВВСЛ), първичен кожен В-едроклетъчен лимфом, първичен медиастинален В-клетъчен лимфом (РМВСЛ), пациенти в старческа възраст с EBV-позитивен DLBCL, пациенти с трансформация на Richter и с лимфом на Burkitt.

Основното проучване C2201 (JULIET) е многоцентрово проучване фаза II с едно рамо при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен DLBCL. От 167 пациенти, включени в проучването, при 115 пациенти е приложена инфузия Kymriah. Приблизително 31% от пациентите преустановяват участие в проучването преди инфузия на Kymriah. При 13 пациенти (8%) не е било възможно да се произведе Kymriah. Други причини за прекъсване на участие в проучването преди инфузията на Kymriah включват смърт (n=16; 10%), решение на лекаря/прогресия на първичното заболяване (n=16; 10%), решение на пациента (n=2; 1%), отклонение от протокола (n=1; 1%) или нежелани събития (n=4; 2%) докато се чака производството на Kymriah за клиничното проучване. Медианата на продължителност на проследяване в проучването, определена като времето от инфузията на Kymriah до датата на приключване или преустановяване на проследяването преди датата на заключване на данните, е 7,7 месеца (диапазон: 0,4-50,0). Медианата на времето от инфузията на Kymriah до датата на заключване на данните, е 40,3 месеца (диапазон: 24,0-52,6). Проучването все още продължава.

Основната информация на изходно ниво за включените пациенти и за тези, на които е приложена инфузия, е представена в Таблица 5. При всички пациенти е взет изходен материал чрез левкофереза и е криоконсервиран преди или при включване в проучването. Мнозинството от пациентите (103/115, 90%) получават свързваща терапия за стабилизиране на основното заболяване. Видът и продължителността на свързващата терапия е по преценка на лекуващия лекар. При 107/115 пациенти (93%) е проведена химиотерапия за лимфоцитно изчерпване преди инфузията Kymriah. Kymriah е приложен като $(0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки) интравенозна инфузия на единична доза в специализиран център за лечение с Kymriah при хоспитализирани пациенти и в амбулаторни условия.

Таблица 5 Проучване C2201: Информация на изходно ниво относно популацията пациенти - включени и с приложена инфузия

	Включени N=167 n (%)	Пациенти с приложена инфузия N=115 n (%)
Възраст (години)		
Средна (стандартно отклонение)	56 (12,9)	54 (13,1)
Медиана (минимум – максимум)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Възрастова категория (години) - n (%)		
<65 години	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 години	47 (28,1)	26 (22,6)
Пол - n (%)		
Мъже	105 (62,9)	71 (61,7)
Жени	62 (37,1)	44 (38,3)
Предшестваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТСК) – n (%)		
Не	93 (55,7)	59 (51,3)
Да	74 (44,3)	56 (48,7)
Заболяване стадий III/IV при включване в проучването - n (%)		
Не	36 (21,6)	27 (23,5)
Да	131 (78,4)	88 (76,5)
Брой предшестващи линии антинеопластична терапия – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Статус на заболяването – n (%)		
Рефрактерност към последната линия терапия	98 (58,7)	63 (54,8)
Рецидив при последната линия терапия	69 (41,3)	52 (45,2)

Ефикасността на Kuzgiah е оценена чрез първичната крайна точка - степен на общ отговор (ORR), която включва пълен отговор (CR) и частичен отговор (PR), определени на база оценката на Комисия за независима оценка (IRC) както и на вторичните крайни точки, включващи продължителност на отговора (Таблица 6).

Таблица 6 Проучване C2201: Резултати за ефикасност при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) след две или повече линии системна терапия

	Включени пациенти N=167	Пациенти с приложена инфузия N=115
Първична крайна точка¹	N=147	N=99
Степен на общ отговор (ORR) (CR+PR)², n (%) 95% CI	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Отговор към терапията на 3-ия месец	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Отговор към терапията на 6-ия месец	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Продължителност на отговора (DOR)³	N=54	N=54
Медиана (месеци) (95% CI)	Не е достигната (10,0; NE ⁵)	Не е достигната (10,0; NE ⁵)
% вероятност за липса на рецидив на 12-ия месец	63,4	63,4
% вероятност за липса на рецидив на 18-ия месец	63,4	63,4
% вероятност за липса на рецидив на 24-ия месец	60,8	60,8
% вероятност за липса на рецидив на 30-ия месец	60,8	60,8
Други вторични крайни точки	N=167	N=115
Обща преживяемост (OS) ⁴		
% вероятност за преживяемост на 12-ия месец	41,0	48,2
% вероятност за преживяемост на 24-ия месец	33,3	40,4
% вероятност за преживяемост на 36-ия месец	29,0	36,2
Медиана (месеци) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Първичната крайна точка е анализирана за всички пациенти, чието лекарство Kymriah е произведено в лаборатория на Novartis в САЩ.	
²	ORR е процентът пациенти с най-добър цялостен отговор (BOR), постигнали CR или PR въз основа на критериите за отговор от Лугано (Cheson 2014); пациентите, при които не е приложена инфузия, са въведени като BOR=неизвестен (т.е. неповлияли се).	
³	DOR е дефиниран като времето от постигането на CR или PR до възникването на рецидив или смърт поради DLBCL, което настъпи първо.	
⁴	OS е дефинирана като времето от датата на инфузията Kymriah до датата на настъпване на смърт поради някаква причина (N=115) и времето от датата на включване до датата на настъпване на смърт поради някаква причина при включените пациенти (N=167).	
⁵	Не е оценимо.	

Измежду 41 пациенти, които са достигнали до CR, 16 пациенти първоначално са имали цялостен отговор към болестта като PR, което с течение на времето се е подобрило до CR; повечето пациенти (13/16) са постигнали преминаване от PR към CR в рамките на 6 месеца след инфузията с тисагенлеклевцел. ORR си съответства във всички подгрупи.

Фоликуларен лимфом (Follicular lymphoma, FL)

Безопасността и ефикасността на лечението с Kymriah при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен (р/р) фоликуларен лимфом (FL) са оценени в отворено, многоцентрово проучване фаза II с едно рамо (E2202, N=97).

Основното проучване E2202 (ELARA) включва пациенти, които са били рефрактерни или с рецидив в рамките на 6 месеца след завършване на втора или следваща линия на системна терапия (включваща анти-CD20 антитяло и алкилиращо средство), рецидив по време на или в рамките на 6 месеца след завършване на поддържащата терапия с анти-CD20 антитяло след поне две линии на терапия, или рецидив след трансплантация на автоложни хемопоеитични стволови клетки (ТХСК). В проучването не са включени пациенти с активни или сериозни инфекции, трансформиран лимфом или други агресивни лимфоми, включително пациенти с FL от Степен 3b, пациенти, получили предшестваща алогенна ТХСК, както и пациенти със заболяване с активно засегната ЦНС.

От 98 пациенти, които са включени в проучването и им е направена левкофереза, 97 пациенти са получили инфузия Kymriah. Един пациент е имал пълен отговор преди инфузията, което се дължало на неговата предишна последна линия на терапия, като впоследствие е изключен от проучването по решение на лекаря преди прилагане на инфузията. При всички пациенти изходен материал е взет чрез левкофереза и криоконсервиран преди или при включване в проучването. Kymriah е доставен за всички пациенти, включени в проучването. Медианата на продължителност на проследяване в проучването, определена като времето от инфузията Kymriah до датата на приключване или преустановяване на проследяването преди датата на заключване на данните, е 18,6 месеца (диапазон: 1,8-29,9). Медианата на време от инфузията Kymriah до датата на заключване на данните е 20,8 месеца (диапазон: 14,4-29,9). Проучването все още продължава.

От 97 пациенти, получили инфузия Kymriah, 94 пациенти имат измеримо заболяване на изходно ниво, съгласно Комисията за независима оценка (Independent Review Committee, IRC) и са включени в групата за анализ на ефикасността (Efficacy analysis set, EAS).

Основната информация на изходно ниво за групата на включените пациенти и EAS е представена в Таблица 7. Приблизително половината от пациентите (44/94; 47%) са получавали свързваща (бриджинг) терапия за стабилизиране на заболяването в периода между левкоферезата и приложението на Kymriah и всички пациенти са получили химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. На всички пациенти, на които е приложена инфузия, Kymriah е приложена като единична доза интравенозна инфузия в специализиран център за лечение при хоспитализирани пациенти или в амбулаторни условия (18%).

Таблица 7 Проучване E2202: информация на изходно ниво относно популацията пациенти, включени в проучването и EAS

	Включени N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Възраст (години)		
Средна (стандартно отклонение)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Медиана (минимум – максимум)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Възрастова категория (години) – n (%)		
<65 години	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 години	24 (24,5)	24 (25,5)
Пол – n (%)		
Мъже	65 (66,3)	64 (68,1)
Жени	33 (33,7)	30 (31,9)
Заболяване стадий III/IV при включване в проучването – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Висок скор по FLIPI¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Обемно заболяване на изходно ниво² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Брой предшестващи линии антинеопластична терапия – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Медиана (минимум – максимум)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Статус на заболяването – n (%)		
Рефрактерност към последната линия терапия	76 (77,6)	74 (78,7)
Рецидив при последната линия терапия	17 (17,3)	17 (18,1)
Двойна рефрактерност³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца (Progression of disease within 24 months, POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Предшестваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Предшестващ прием на инхибитор на PI3K – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Пациенти с приложена инфузия, които имат измеримо заболяване на изходно ниво, съгласно Комисията за независима оценка (Independent Review Committee, IRC) и са включени в групата за анализ на ефикасността.</p> <p>1 FLIPI включва 5 определени прогностични фактори; FLIPI = сума (където прогностичният фактор = „Да“); Нисък: отговаря на 0-1 критерии; междинен: отговаря на 2 критерия; висок: отговаря на 3 или повече критерии.</p> <p>2 Обемно заболяване е определено съгласно IRC като образно изследване, което показва възел или друга възлова туморна маса, която е >7 cm в диаметър или засяга поне 3 места с възли, като всяко е с диаметър >3 cm.</p> <p>3 Двойна рефрактерност е определена като пациенти, които нямат отговор към лечението или имат рецидив в рамките на 6 месеца след терапия с анти-CD20 и алкилиращи средства, при всеки режим</p> <p>4 POD24: пациенти с първична рефрактерност или с прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца след започване на първа линия на лечение, съдържащо анти-CD20 mAb.</p>		

Ефикасността е оценена чрез първичната крайна точка обща честота на отговор (complete response rate, CRR), отчетена от инфузията до прогресия на заболяването или започване на нова терапия. CRR е определена по IRC въз основа на критериите за класификация от Lugano (Cheson 2014). Вторичните крайни точки включват обща честота на отговор (overall response rate, ORR), продължителност на отговора (duration of response, DOR), преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS), обща преживяемост (overall survival, OS). Медианата на време от включване в проучването до инфузията е 46 дни (диапазон: 23 до 127). Първата оценка на заболяването е предвидено да се проведе на месец 3 след инфузията.

Таблица 8 Проучване E2202: Резултати за ефикасност при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии терапия

	Включени пациенти N=98	EAS пациенти* N=94
Дял на пациенти с пълен отговор (complete response rate, CRR)¹, съгласно IRC n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,2; 77,4)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
Дял на пациенти с отговор като цяло (overall response rate, ORR)², съгласно IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Продължителност на отговора (duration of response, DOR)³, съгласно IRC	N=84	N=81
Медиана (месеци) (95% CI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% вероятност за липса на събитие на 9-ия месец (95% CI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI=Доверителен интервал, NE=Не е оценено * Пациенти с приложена инфузия, които имат измеримо заболяване на изходно ниво, съгласно Комисията за независима оценка (Independent Review Committee, IRC) и са включени в групата за анализ на ефикасността. ¹ Първичната крайна точка е CRR съгласно IRC въз основа на критериите за отговор от Lugano (Cheson 2014) и е дефинирана като процент пациенти с най-добра обща честота на отговор (best overall response, BOR) при пълен отговор (complete response, CR). Пациентите, при които не е приложена инфузия са отчетени като неотговорили. ² ORR е дефиниран като процент пациенти с най-добра обща честота на отговор (BOR) постигнали CR или частичен отговор (partial response, PR). Пациентите, при които не е приложена инфузия са отчетени като неотговорили. ³ DOR е дефиниран като времето от постигането на CR или PR до възникването на рецидив или смърт поради FL, което настъпи първо.		

Всички отговорили пациенти са достигнали своя първи отговор (CR или PR) при първата оценка на заболяването, направена след инфузията, на 3-ия месец. От 65 пациенти, които накрая са достигнали CR, 15 пациенти (16%) първоначално са достигнали PR. Повечето пациенти са постигнали преминаване от PR към CR в рамките на 6 месеца след инфузията. Нито един пациент, който е получил инфузия с Kymriah, не е трансплантиран, докато е имал отговор (CR или PR).

Вероятността пациентът да запази отговора (DOR) ≥ 9 месеца е 76% (95% CI: 64,9; 84,3), докато вероятността пациент, достигнал CR, да запази отговора ≥ 9 месеца е 87% (95% CI: 75,6; 93,3).

Анализът на подгрупите демонстрира общо съответствие на CRR във всички подгрупи, включително следните подгрупи с висок прогностичен риск: висок скор по FLIPI (CRR от 63%), предшестваща ТХСК (CRR от 66%), POD24 (CRR от 59%) и двойна рефрактерност (CRR от 66%).

Специални популации

Няма достатъчно данни да се определи, дали има някаква разлика в ефикасността или безопасността между различните възрастови групи, въпреки че опитът по отношение на клиничната полза и безопасността при пациенти в старческа възраст над 65 години с DLBCL и FL (23% и 24,7% от популацията в проучването съответно за DLBCL и за FL) е сравним с този от общата популация.

Педиатрична популация

Проучване B2401

Проведено е обсервационно проучване (B2401) за събиране на дългосрочни данни за безопасността и ефикасността при пациенти с приложена инфузия с тисагенлеклевцел от регистрите на Центъра за международни изследвания при трансплантация на кръв и костен мозък (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) и на Европейското общество за трансплантация на кръв и костен мозък (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Проучването включва 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) педиатрични и млади възрастни пациенти с р/р В-клетъчна ОЛЛ по време на заключване на данните. Производството на Кумгiah за пациенти на възраст под 3 години и с ниско тегло е осъществимо; 43 пациенти (CIBMTR: 40, EBMT: 3) са на възраст под 3 години по време на инфузията. Медианата на времето от инфузията с Кумгiah до датата на заключване на данните за педиатричните и младите възрастни пациенти с р/р В-клетъчна ОЛЛ е 11,8 месеца за CIBMTR и 9,0 месеца за EBMT.

Сред пациентите на възраст под 3 години, включени в групата за ефикасност (n=33), CR (включително CRi) като BOR се съобщава при 26 пациенти (78,8%) (95% CI: 61,1, 91,0), а всички 15 пациенти с CR (включително CRi) и със съобщени данни за MRD, са MRD-негативни по време на периода на проследяване. Изчислената стойност на DOR на месец 12 е 62,7% (95% CI: 35,0, 81,3).

Цялостният опит относно безопасността при пациенти на възраст под 3 години с р/р В-клетъчна ОЛЛ като цяло съответства на известния профил на безопасност на тисагенлеклевцел.

Проучване C2202

Проучване фаза II за тисагенлеклевцел (C2202, BIANCA) е проведено сред 33 пациенти с приложена инфузия с рецидивиращ или рефрактерен зрял В-клетъчен Неходжкинов лимфом (НХЛ) при деца и млади възрастни. От 33 пациенти, с приложена инфузия тисагенлеклевцел, 28 пациенти (24 пациенти на възраст 3-17 години и 4 пациенти на възраст 20-22 години) имат измеримо заболяване преди инфузията и са включени в група за анализ на ефикасността (efficacy analysis set, EAS).

EAS включва пациенти с лимфом на Burkitt (n=15), дифузен В-едроклетъчен лимфом (n=8), първичен медиастинал В-клетъчен лимфом (n=3), лимфом в сивата зона (n=1) и лимфом с пренареждания MYC и BCL2 (n=1) от висока степен (грейд). Сред тези пациенти медианата на възрастта е 14,0 години (диапазон: 3 до 22), 9 (32,1%) са жени, а 19 (67,9%) са мъже. Медианата на броя предходни терапии е 1 (диапазон:1-3), 17,9% от пациентите са имали една предшестваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Всички пациенти с изключение на един (96,4%) получават свързваща (бриджинг) химиотерапия, докато чакат за приложението на тисагенлеклевцел. Пациентите са получили одобрената доза тисагенлеклевцел за педиатричните показания за ОЛЛ.

Резултатите в EAS показват ORR от 32,1% (95% CI: 15,9, 52,4), с CR от 7,1%. Анализът в подгрупата показва по-ниска ORR при пациенти с лимфом на Burkitt (20%, 95% CI 4,3, 48,1), спрямо пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом (37,5%, 95% CI: 8,5, 75,5) или с други диагнози, включени в проучването (60,0%, 95% CI: 14,7, 94,7).

Цялостният опит относно безопасността при педиатрични и млади възрастни пациенти с CD19+ р/р зрял В-клетъчен НХЛ, с приложена инфузия тисагенлеклевцел в проучване C2202, отговаря на известния профил на безопасност за тисагенлеклевцел. Не се наблюдават нови сигнали, свързани с безопасността.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kymriah в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на В-клетъчен лимфобластен лимфом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия Kymriah при педиатрични и млади възрастни пациенти с р/р В-клетъчна ОЛЛ, пациенти с р/р DLBCL и пациенти с р/р FL, тисагенлеклевцел обикновено показва първоначално бързо експандиране, последвано от по-бавен биекспоненциален спад. Високата интериндивидуална вариабилност се свързва с измерването на *in vivo* експозицията ($AUC_{0-28\text{ден}}$ и C_{max}) при всички показания.

Клетъчна кинетика при педиатрични и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ

Обобщение на показателите на клетъчната кинетика на тисагенлеклевцел при педиатрични и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ е представено в Таблица 9 по-долу. Максималното експандиране (C_{max}) е приблизително 1,6 пъти по-високо при пациентите с CR/CRi (n=103) в сравнение с пациентите, неотговорили на лечението (NR) (n=10), измерено чрез qPCR. Забавено и по-бавно експандиране е наблюдавано при NR пациенти, в сравнение с CR/CRi пациенти.

Таблица 9 Показатели на клетъчната кинетика на тисагенлеклевцел при педиатрични и млади възрастни пациенти с р/р В-клетъчна ОЛЛ (проучвания B2202 и B2205J)

Показател	Обобщена статистика	Пациенти, отговорили на лечението (CR/CRi) N=105	Пациенти, неотговорили на лечението (NR) N=12
C_{max} (копия/ μg)	Средна геометрична стойност (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
$T_{\text{max}}^{\ddagger}$ (ден)	Медиана [min;max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
$AUC_{0-28\text{ден}}$ (копия/ $\mu\text{g}^*\text{ден}$)	Средна геометрична стойност (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (ден)	Средна геометрична стойност (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Медиана [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Клетъчна кинетика при възрастни пациенти с DLBCL

Обобщение на показателите на клетъчната кинетика на тисагенлеклевцел при пациенти с DLBCL е представено в Таблица 10 по-долу.

Таблица 10 Показатели на клетъчната кинетика на тисагенлеклевцел при пациенти с р/р DLBCL

Показател	Обобщена статистика	Пациенти, отговорили на лечението (CR и PR) N=43	Пациенти, неотговорили на лечението (SD/PD/Неизвестен) N=72
C _{max} (копия/μg)	Средна геометрична стойност (CV%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T _{max} (ден)	Медиана [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28ден} (копия/μg*ден)	Средна геометрична стойност (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
T _{1/2} (ден)	Средна геометрична стойност (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{last}	Медиана [min;max], n	551 [17,1; 1 030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Клетъчна кинетика при пациенти с FL

Обобщение на показателите на клетъчната кинетика на тисагенлеклевцел при пациенти с FL чрез BOR е представено в Таблица 11 по-долу.

Средната геометрична стойност на AUC_{0-28ден} при отговорилите пациенти е 2,9 пъти по-висока в сравнение с неотговорилите, докато средната геометрична стойност на C_{max} е 2,1 пъти по-висока при отговорилите пациенти в сравнение с неотговорилите.

Таблица 11 Показатели на клетъчната кинетика на тисагенлеклевцел при пациенти с р/р FL

Показател	Обобщена статистика	Пациенти, отговорили на лечението (CR и PR) N=81	Пациенти, неотговорили на лечението (SD/PD) N=12
C _{max} (копия/микрограма)	Средна геометрична стойност (CV%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T _{max} (ден)	Медиана [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC _{0-28ден} (копия/микрограма *ден)	Средна геометрична стойност (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _{1/2} (ден)	Средна геометрична стойност (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T _{last} (ден)	Медиана [min; max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Биоразпределение

Установено е, че тисагенлеклевцел е наличен в кръвта и костния мозък на педиатричните и младите възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ над 2 години. Разпределението в кръвта спрямо костния мозък показва, че тисагенлеклевцел в костния мозък е 47,2% от този в кръвта на 28-ия ден, докато на 3-ия и 6-ия месец разпределението му съответно е 68,3% и 69% (проучвания В2202 и В2205J). Тисагенлеклевцел също така преминава и персистира в цереброспиналната течност при педиатричните и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ (проучване В2101J) до 1 година.

При възрастните пациенти с DLBCL (проучване С2201) е установено, че тисагенлеклевцел може да бъде открит до 3 години в периферната кръв и до 9 месеца в костния мозък на пациентите с пълен отговор към лечението. Разпределението в кръвта спрямо костния мозък показва, че наличността в костния мозък е почти 70% от тази в кръвта на 28-ия ден и 50% на 3-ия месец, както при отговорилите на лечението, така и при неотговорилите.

При възрастните пациенти с FL (проучване Е2202) е установено, че тисагенлеклевцел може да бъде открит до 18 месеца в периферната кръв и до 3-ия месец в костния мозък на пациентите с пълен отговор към лечението. Разпределението в кръвта спрямо костния мозък показва, че наличността в костния мозък е почти 54% от тази в кръвта на 3-ия месец, както при отговорилите на лечението, така и при неотговорилите.

Елиминиране

Профилът на елиминиране на Кумгiаh включва биекспоненциален спад в периферната кръв и в костния мозък.

Линейност/нелинейност

Няма видима връзка между дозата и $AUC_{0-28\text{ден}}$ или C_{max} .

Специални популации

Старческа възраст

Точковите диаграми на показателите на клетъчната кинетика отнесени спрямо възрастта (22 до 76 години при пациенти с DLBCL и 29 до 73 години при пациенти с FL) не показват значима връзка между показателите на клетъчната кинетика ($AUC_{0-28\text{ден}}$ и C_{max}) и възрастта.

Пол

Полът не е определен като значима характеристика, която да повлиява експандирането на тисагенлеклевцел при пациентите с В-клетъчна ОЛЛ, DLBCL и FL. В проучване В2202 43% пациенти от женски пол и 57% пациенти от мъжки пол, в проучване С2201 38% пациенти от женски пол и 62% пациенти от мъжки пол, а в проучването Е2202 34% пациенти от женски пол и 66% пациенти от мъжки пол са получили Кумгiаh. Освен това, в проучването Е2202 средната геометрична на параметрите на експозиция (C_{max} и $AUC_{0-28\text{ден}}$) са били съответно 111% и 106% по-високи при пациенти от женски пол в сравнение с пациентите от мъжки пол. Въпреки това, интерпретацията на увеличението във връзка с пола е трудна, поради припокриващите се диапазони и високата интериндивидуална вариабилност.

Раса/етнос

Има ограничени данни, че расата/етносът могат да повлияят експандирането на Кумгiаh при педиатрични и млади възрастни пациенти с ОЛЛ, пациенти с DLBCL и пациенти с FL. В проучване В2202 участниците са 73,4% европейци, 12,7% азиатци и 13,9% от други етноси. В проучване С2201 участниците са 85% европейци, 9% азиатци, 4% чернокожи или афроамериканци и 3 пациенти (3%) са от неизвестна раса. В проучване Е2202 пациентите са 75% европейци, 13% азиатци, 1% чернокожи или афроамериканци и 10% са от неизвестна раса.

Телесно тегло

При пациентите с ALL, DLBCL и FL, телесното тегло е в диапазона (ALL; от 14,4 до 137 kg; DLBCL: от 38,4 до 186,7 kg; FL: от 44,3 до 127,7 kg), точковите диаграми на qPCR показателите на клетъчната кинетика отнесени спрямо телесното тегло не показват видима връзка между показателите на клетъчната кинетика и теглото.

Предшестваща трансплантация

Предшестващата трансплантация не повлиява експандирането/персистирането на Kymriah при педиатричните и млади възрастни пациенти с В-клетъчна ОЛЛ, възрастни пациенти с DLBCL и възрастни пациенти с FL.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничната оценка на безопасността на Kymriah се отнася до съображенията за безопасност, свързани с потенциалния неконтролиран клетъчен растеж на трансдуцираните Т-клетки *in vitro* и *in vivo*, както и токсичността, свързана с приложената доза, биоразпределението и персистирането. Въз основа на проведените проучвания не са идентифицирани подобни рискове.

Канцерогенност и мутагенност

Тестовите за генотоксичност и проучванията за канцерогенност при гризачи не са приложими за оценка на риска от инсерционна мутагенеза при генетично модифицирани продукти за клетъчна терапия. Няма налични алтернативни адекватни модели при животни.

Проучванията *in vitro* за експандирането на CAR-позитивни Т-клетки (Kymriah) от здрави донори и пациенти не показват данни за трансформация и/или имортализация на Т-клетките. *In vivo* проучванията при имунокомпрометирани мишки не показват признаци на абнормен клетъчен растеж или признаци на клонално клетъчно експандиране в продължение на 7 месеца, което представлява най-дългия значим период на наблюдение при модели на имунокомпрометирани мишки. Извършен е геномен анализ на инсерционното място на лентивирусния вектор на продукти Kymriah, получени от 14 отделни донора (12 пациенти и 2 здрави доброволци). Няма данни за предпочитана интеграция на лентивируса в близост до значими гени или преференциален растеж на клетки, притежаващи интеграционни места, които са от значение.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани неклинични проучвания за репродуктивна токсичност, тъй като няма налични адекватни животински модели.

Проучвания при ювенилни животни

Не са провеждани проучвания за ювенилна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глюкоза
Натриев хлорид
Човешки албумин, разтвор
Декстран 40 за инжекции
Диметилсулфоксид
Натриев глюконат
Натриев ацетат
Калиев хлорид
Магнезиев хлорид
Натриев N-ацетилтриптофанат
Натриев каприлат
Алуминий
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

9 месеца

Този лекарствен продукт трябва да се приложи незабавно след размразяване. След размразяване продуктът трябва да се остави на стайна температура (20°C-25°C) и да се влее в рамките на 30 минути, за да се запази максимално жизнеспособността на продукта, включително ако има някакви прекъсвания по време на инфузията.

6.4 Специални условия на съхранение

Кутгiаh трябва да се съхранява и транспортира при $\leq -120^{\circ}\text{C}$, т.е. в контейнер за криогенно съхранение в парната фаза на течен азот и да остане замразен, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента. Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Инфузионен сак от етилен-винилацетат (EVA) със система от поливинилхлорид (PVC) и луер спайк конектор, затворен с капачка тип луер-лок, съдържащ или 10–30 ml (50 ml сакове) или 30–50 ml (250 ml сакове) клетъчна дисперсия.

Всеки инфузионен сак е поставен в защитен слой.

Една индивидуална терапевтична доза се състои от 1 или повече инфузионни сака.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Кумгiah трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Кумгiah, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху инфузионните сакове с Кумгiah и придружаващата документация. Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден от специфичните за пациента данни в документацията на конкретната партида, която придружава лекарствения продукт.

Времето на размразяване на Кумгiah и инфузията трябва да се съгласуват. Времето, когато ще започне инфузията, трябва да се потвърди предварително и размразяването трябва да се регулира така, че Кумгiah да е годен за инфузия, когато пациентът е готов. След като Кумгiah веднъж е размразен и е оставен на стайна температура (20°C-25°C), трябва да се влее в рамките на 30 минути, за да се запази максимално жизнеспособността на продукта, включително ако има някакви прекъсвания по време на инфузията.

Инспекция и размразяване на инфузионния(ите) сак(ове)

Не размразявайте продукта, докато не сте готови да го използвате.

Инфузионният сак трябва да бъде поставен във втори стерилен сак по време на размразяването, за да се предпазят портовете от контаминация и да се избегне разливането в малко вероятния случай на протичане на сака. Кумгiah трябва да се размрази на 37°C, като се използва или водна баня или сух метод за размразяване до липсата на видими парчета лед в инфузионния сак. Сакът трябва да се отстрани незабавно от размразяващото устройство и да се държи на стайна температура (20°C-25°C) до инфузията. Ако е получен повече от един инфузионен сак за постигане на терапевтичната доза (вж. сертификата на партидата за броя на саковете, съставляващи една доза), следващият инфузионен сак трябва да се размрази само след като съдържанието на първия се влее.

Кумгiah не трябва да се обработва. Например Кумгiah не трябва да се промива (да се обръща и ресуспендира в нова среда) преди инфузията.

Инфузионният(ите) сак(ове) трябва да се прегледа(т) за счупване или пукнатини преди размразяването. Ако инфузионният сак изглежда с нарушена цялост или тече, не трябва да се влива и трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания за обработване на биологични отпадъци.

Приложение

Кумгiаh интравенозна инфузия трябва да се прилага от медицински специалист с опит с имunosупресирани пациенти и с подготовка за лечение на анафилаксия. В случай на синдром на освобождаване на цитокини (CRS), трябва да има на разположение поне една доза тоцилизумаб за всеки пациент и оборудване за спешна помощ преди инфузията. Болниците трябва да имат достъп до допълнителни дози тоцилизумаб в рамките на 8 часа. В изключителни случаи, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е посочен в каталога на случаите на недостиг на Европейската агенция по лекарствата, на място трябва да има подходящи алтернативни мерки за лечение на синдром на освобождаване на цитокини.

Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак. Кумгiаh е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти.

Кумгiаh трябва да се прилага като гравитационна интравенозна инфузия чрез несъдържаща латекс система за интравенозна инфузия без левкоцитен филтър, със скорост приблизително 10 до 20 ml в минута. Трябва да се влее цялото съдържание на инфузионния(ите) сак(ове). Трябва да се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) стерилен инжекционен разтвор за зареждане на системата преди инфузията и промиване след инфузията. Когато се влее целият обем Кумгiаh, сакът на Кумгiаh трябва да се промие с 10 до 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури вливане на колкото се може повече клетки на пациента.

Ако обемът на Кумгiаh, който трябва да се приложи, е ≤ 20 ml, може да се използва интравенозен болус като алтернативен метод на приложение.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Кумгiаh, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Кумгiаh (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1297/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 август 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Съединени американски щати

Novartis Pharma Stein AG
Novartis Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
Швейцария

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Франция

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Германия

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Основни точки

Наличност на тоцилизумаб и специализиран център

ПРУ ще гарантира, че болниците и свързаните с тях центрове, които отпускат KYMRIAH, са специализирани в съответствие със съгласуваната програма за контролирано разпространение чрез:

- осигуряване на незабавен достъп до една доза тоцилизумаб на място за всеки пациент преди инфузията KYMRIAH. Лечебният център трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителни случаи, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е посочен в каталога на случаите на недостиг на Европейската агенция по лекарствата, ПРУ ще гарантира, че преди инфузията на място ще бъдат налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- осигуряване медицинските специалисти, участващи в лечението на пациентите, да са завършили обучителната програма.

Обучителна програма

Във всяка държава членка, преди пускане на пазара на KYMRIAH, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с Националния компетентен орган.

Обучителна програма за медицинските специалисти

Във всяка държава членка, в която се маркетира KYMRIAH, ППУ трябва да гарантира, че всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат KYMRIAH, са снабдени с ръководство, за да се:

- улесни идентифицирането на CRS и сериозните неврологични нежелани реакции;
- улесни лечението на CRS и сериозните неврологични нежелани реакции;
- гарантира адекватно проследяване по отношение на CRS и сериозните неврологични нежелани реакции;
- улесни предоставянето на цялата необходима информация на пациентите;
- гарантира, че всички нежелани реакции се съобщават адекватно и надлежно;
- гарантира, че са предоставени подробни указания относно процедурата за размразяване на продукта;
- гарантира, че преди лечението на всеки пациент на място има осигурен тоцилизумаб; в изключителни случаи, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е посочен в каталога на случаите на недостиг на Европейската агенция по лекарствата, ще се гарантира, че на място ще бъдат налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.

Обучителна програма за пациентите

Да се информират и да се обяснят на пациентите:

- рисковете за синдром на освобождаване на цитокини и сериозни неврологични реакции, свързани с KYMRIAH;
- нуждата да съобщават незабавно симптомите на своя лекуващ лекар;
- нуждата да останат в близост до мястото, където им е приложена KYMRIAH в продължение на поне 4 седмици след инфузията на KYMRIAH;
- нуждата да носят през цялото време сигналната карта на пациента.

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ППУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се охарактеризира допълнително безопасността, включително дългосрочната безопасност на Kymriah, заявителят трябва да проведе и подаде проучване въз основа на данните от регистър на заболяването при пациенти с ОЛЛ и DLBCL.	Актуализирани доклади: Годишни доклади за безопасност и 5-годишни междинни доклади Окончателен доклад с резултатите от проучването: декември 2038 г.
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се охарактеризират допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Kymriah при рецидивиращ/рефрактерен DLBCL, заявителят трябва да подаде окончателния доклад от проучването, включващ 5-годишно проследяване от проучване C2201.	Окончателен доклад от проучването: август 2023 г.
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се охарактеризират допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Kymriah при рецидивиращ/рефрактерен DLBCL, заявителят трябва да подаде окончателните резултати за обща преживяемост от проучване CCTL019H2301 – отворено проучване, фаза III на Kymriah спрямо стандартните грижи при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен, агресивен В-клетъчен Неходжкинов лимфом.	март 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ИНФУЗИОННИЯ САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кумриах $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия
тисагенлеклевцел (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, кодиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR).
Съдържа $1,2 \times 10^6$ до 6×10^8 CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

Съдържа клетки от човешки произход.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: глюкоза, натриев хлорид, човешки албумин, разтвор, декстран 40 за инжекции, диметилсулфоксид, натриев глюконат, натриев ацетат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, натриев N-ацетилтриптофанат, натриев каприлат, алуминий, вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия
10 ml – 50 ml на сак

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Не използвайте левкоцитен филтър.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при $\leq -120^{\circ}\text{C}$; размразявайте продукта непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползаното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Име:
Дата на раждане:
Aph ID/DIN:
Партида:
Сак \bar{x}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента или болногледача

Кумриах $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия
тисагенлеклевцел (tisagenlecleucel) (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди това лекарство да бъде приложено на Вас (или на Вашето дете), тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Вашият лекар ще Ви даде сигнална карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея.
- Винаги показвайте сигналната карта на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка се отнася за Вас или Вашето дете, но в листовката ще се казва само „Вие“.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Кумриах и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Кумриах
3. Как се прилага Кумриах
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Кумриах
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kymriah и за какво се използва

Какво представлява Kymriah

Kymriah, познат също като тисагенлеклевцел, е произведен от някои от Вашите собствени бели кръвни клетки, наречени Т-клетки. Т-клетките са важни за Вашата имунна система (защитата на организма), за да работи правилно.

Как действа Kymriah?

Т-клетките се вземат от Вашата кръв и в тях се включва нов ген, така че да могат да се насочат към раковите клетки в организма Ви. Когато Kymriah се влее в кръвта, модифицираните Т-клетки откриват и унищожават раковите клетки.

За какво се използва Kymriah

Kymriah се използва за лечение на:

- **В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (В-клетъчна ОЛЛ)** – вид рак, който засяга някои други видове бели кръвни клетки. Лекарството може да се прилага при деца и млади възрастни, на възраст до и включително 25 години, с такова злокачествено заболяване, когато липсва отговор към предходното лечение, заболяването се възобновява два или повече пъти или се възобновява след трансплантация на стволови клетки.
- **Дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL)** – вид рак, който засяга някои видове бели кръвни клетки, предимно в лимфните възли. Лекарството може да се прилага при възрастни (на възраст 18 и повече години) с такова злокачествено заболяване, когато заболяването се възобновява или няма отговор към лечението след две или повече предходни лечения.
- **Фоликуларен лимфом (FL)** - вид рак, който засяга някои видове бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, предимно в лимфните възли. Лекарството може да се прилага при възрастни (на възраст 18 и повече години) с такова злокачествено заболяване, когато заболяването се възобновява или няма отговор към лечението след две или повече предходни лечения.

Ако имате някакви въпроси за начина на действие на Kymriah или защо това лекарство Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Kymriah

Не трябва да Ви бъде приложен Kymriah:

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка б). Ако мислите, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.
- ако не може да Ви бъде приложено лечение, наречено химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, което намалява броя на белите кръвни клетки в кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Kymriah е произведен от Вашите собствени бели кръвни клетки и трябва да се прилага само на Вас.

Ще Ви помолят да бъдете включен в регистър за период от най-малко 15 години с цел по-добро разбиране на дългосрочните ефекти от Kymriah.

Преди да Ви бъде приложен Kymriah трябва да информирате Вашия лекар, ако:

- сте имали трансплантация на стволови клетки през последните 4 месеца. Вашият лекар ще провери дали имате признаци или симптоми на реакция на присадката срещу приемателя. Това се случва, когато трансплантираните клетки атакуват Вашия организъм, причинявайки симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кръвави изпражнения.
- имате някакви белодробни или сърдечни проблеми, или проблеми с кръвното налягане (ниско или високо).
- забележите, че симптомите на Вашето злокачествено заболяване се влошават. Ако имате левкемия, това може да включва висока температура, усещане за слабост, кръвене от венците, получаване на синини. Ако имате лимфом, това може да включва необяснима висока температура, усещане за слабост, нощни изпотявания, внезапна загуба на тегло.
- имате инфекция. Инфекцията ще бъде лекувана преди инфузията Kymriah.
- някога сте имали хепатит В, хепатит С или инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).
- сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате бременност (вижте точки „Бременност и кърмене“ и „Контрацепция при жени и мъже“ по-долу).
- сте били ваксинирани през изминалите 6 седмици или планирате имунизация през следващите няколко месеца.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Kymriah.

Тестове и изследвания

Преди да Ви бъде приложен Kymriah Вашият лекар ще:

- провери Вашите бял дроб, сърце и кръвно налягане;
- потърси признаци на инфекция; всяка инфекция ще бъде лекувана, преди да Ви бъде приложен Kymriah;
- провери, дали Вашият лимфом или левкемия не се влошават;
- потърси признаци на реакция на присадката срещу приемателя, която може да се получи след трансплантация;
- провери нивото на пикочната киселина в кръвта Ви и ще определи колко ракови клетки имате в кръвта. Това ще даде информация дали е възможно да развиете състояние, наречено синдром на туморен лизис. Възможно е да Ви се дадат лекарства, които да помогнат да се предотврати развитието му;
- провери, дали имате инфекция с хепатит В, хепатит С или ХИВ.

След като Ви бъде приложен Кумгiah

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите някой от следните симптоми:

- висока температура, което може да е признак на инфекция. Вашият лекар ще изследва редовно Вашата пълна кръвна картина, тъй като е възможно броят на кръвните клетки и другите кръвни показатели да се понижат;
- измервайте температурата си два пъти дневно в продължение на 3-4 седмици след лечението с Кумгiah. Ако температурата Ви се повиши, посетете незабавно Вашия лекар;
- прекомерна умора, слабост и задух, които могат да бъдат симптоми на липса на червени кръвни клетки;
- кървене или по-лесно получаване на синини, които могат да бъдат симптоми на понижен брой на вид кръвни клетки, наречени тромбоцити.

Възможно е да бъдат повлияни някои видове тестове за ХИВ – попитайте Вашия лекар за това.

Вашият лекар редовно ще проследява кръвните Ви изследвания след като Ви се приложи Кумгiah, тъй като може да получите намаляване на броя на кръвните клетки и други кръвни компоненти.

Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки.

Деца и юноши

- Има ограничен опит с Кумгiah при педиатрични пациенти на възраст под 3 години.
- Кумгiah не се препоръчва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на DLBCL. Причината за това е, че има ограничен опит в лечението на Неходжкинов лимфом в тази възрастова група.
- Кумгiah не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на FL. Причината за това е, че Кумгiah не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Кумгiah

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта. Причината за това е, че другите лекарства могат да повлияят начина на действие на Кумгiah.

По-специално, не трябва да Ви се прилагат определени ваксини, наречени живи ваксини:

- през 6-те седмици преди да се проведе краткотрайния курс химиотерапия (наречен химиотерапия за лимфоцитно изчерпване), за да се подготви Вашият организъм за клетките на Кумгiah;
- по време на лечението с Кумгiah;
- след лечението, докато имунната система се възстановява.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да Ви се поставят някакви ваксини.

Преди да Ви бъде приложен Кумгiah информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някакви лекарства, които могат да отслабят Вашата имунна система, като кортикостероиди, тъй като тези лекарства могат да окажат влияние върху действието на Кумгiah.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. Причината за това е, че ефектите от Kymriah при бременни жени или кърмачки са неизвестни и е възможно да увреди плода или новороденото/кърмачето.

- Ако забременеете или мислите че може да сте бременна след лечението с Kymriah, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Ще Ви бъде направен тест за бременност преди започване на лечението. Kymriah трябва да се приложи само, ако резултатът покаже, че не сте бременна.

Контрацепция при жени и мъже

Обсъдете с Вашия лекар възможността за забременяване, ако Ви е бил приложен Kymriah.

Шофиране и работа с машини

Някои хора може да се почувстват объркани, да имат проблеми като променено или подтиснато съзнание, обърканост и гърчове (пристъпи) след приложението на Kymriah. Поради това, не шофирайте, не работете с машини и не участвайте в дейности, които изискват повишено внимание в рамките на 8 седмици след инфузията.

Kymriah съдържа натрий, диметилсулфоксид (ДМСО), декстран 40 и калий

Това лекарство съдържа 24,3 до 121,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 1 до 6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа декстран 40 и ДМСО (вещества, които се използват за съхранение на замразени клетки), като и двете съставки понякога може да предизвикат алергични реакции.

Трябва да бъдете внимателно наблюдавани по време на инфузията.

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Kymriah

Kymriah ще Ви се прилага винаги от лекар в специализиран лечебен център.

Даване на кръв за създаване на Kymriah

Kymriah се произвежда от Вашите собствени бели кръвни клетки.

- Вашият лекар ще Ви вземе известно количество кръв с помощта на катетър, поставен във Вашата вена (процедура, наречена левкофереза). Някои от Вашите бели кръвни клетки ще бъдат отделени от Вашата кръв, а останалото количество от кръвта Ви ще бъде върнато обратно във Вашата вена. Това може да отнеме от 3 до 6 часа и може да се наложи да се повтори.
- Вашите бели кръвни клетки ще бъдат замразени и изпратени, за да се произведе Kymriah. Обикновено отнема около 3 до 4 седмици, за да се произведе Kymriah, но е възможно периодът да е различен.
- Kymriah е лечение, което се произвежда специално за Вас.
- Преди да Ви се приложи Kymriah, Вашият лекар може да проведе вид лечение, наречено химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, в продължение на няколко дни, за да подготви организма Ви.

Лечение на рака, докато се изработва Kymriah

През периода, докато изчаквате да се изработи Kymriah, Вашият лимфом или левкемия могат да се влошат и Вашият лекар може да реши да използва допълнително лечение (известно като „свързваща терапия“), с цел да се стабилизира състоянието Ви, чрез спиране развитието на нови ракови клетки. Това лечение може да доведе до нежелани реакции, които може да са тежки или животозастрашаващи. Вашият лекар ще Ви уведоми за потенциалните нежелани реакции от такова лечение.

Други лекарства, прилагани непосредствено преди лечението с Kymriah

В рамките на 30 до 60 минути преди да Ви се приложи Kymriah, може да получите и други лекарства. Това ще помогне да се предотврати развитието на реакции, свързани с инфузията и повишаване на температурата. Тези други лекарства може да включват:

- парацетамол;
- антихистамин като дифенхидрамин.

Как се прилага Kymriah

- Вашият лекар ще провери дали Вашата самоличност съвпада с уникалната информация за пациента върху инфузионния сак с Kymriah.
- Вашият лекар ще Ви приложи Kymriah чрез инфузия, което означава, че ще Ви се приложи капково чрез система във вената. Това обичайно продължава по-малко от 1 час. По време на инфузията, Вашият лекар ще проверява дали имате затруднено дишане или замаяност (възможни симптоми на алергична реакция).
- Kymriah е еднократно лечение.

След като Ви бъде приложен Kymriah

- Планивайте да останете на не повече от 2 часа път от болницата, в която сте лекувани, в продължение на поне 4 седмици след приложението на Kymriah. Вашият лекар ще Ви препоръча да идвате всеки ден в болницата в продължение на най-малко 10 дни и ще прецени дали не трябва да останете в болницата през първите 10 дни след инфузията. Така Вашият лекар ще може да проверява дали лечението действа и да Ви помогне, ако получите нежелани реакции.

Ако пропуснете посещение

Ако пропуснете посещение, обадете се на Вашия лекар или в медицинския център възможно най-скоро, за да насрочите друго посещение.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции след инфузията на Kymriah. Те обичайно възникват през първите 8 седмици след инфузията, но могат да се развият и по-късно:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- висока температура и втрисане. Това може да са симптоми на сериозно състояние, наречено синдром на освобождаване на цитокини, което може да бъде животозастрашаващо или да причини смърт. Други симптоми на синдрома на освобождаване на цитокини са затруднено дишане, гадене, повръщане, диария, загуба на апетит, умора, мускулна болка, ставна болка, оток, ниско кръвно налягане, ускорен сърдечен ритъм, главоболие, сърдечна, белодробна и бъбречна недостатъчност, както и чернодробно увреждане. Тези симптоми почти винаги възникват в рамките на първите 14 дни след инфузията;
- проблеми като нарушена мисловна дейност или подтиснато съзнание, загуба на връзка с реалността, обърканост, възбуда, гърчове, затруднени говор и разбиране на речта, затруднено ходене. Това може да са симптоми на състояние, наречено невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS);
- усещане за топлина, висока температура, треска или втрисане, възпалено гърло или язви в устата – може да са признаци на инфекция. Някои инфекции могат да бъдат животозастрашаващи или да причинят смърт.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- бързо разрушаване на туморните клетки, което води до освобождаване на тяхното съдържимо в кръвообращението. Това може да повлияе функцията на различни органи в тялото, по-специално бъбреците, сърцето и нервната система (синдром на туморен лизис).

Други възможни нежелани реакции

Други нежелани реакции са изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки или сериозни, информирайте незабавно Вашия лекар.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- бледа кожа, слабост, задух поради малък брой на червените кръвни клетки или нисък хемоглобин;
- изразено или удължено кървене, или получаване на синини поради малък брой на тромбоцитите;
- температура с опасно малък брой на белите кръвни клетки
- повишен риск от възникване на инфекция поради необичайно малък брой на белите кръвни клетки;
- чести и продължителни инфекции поради малък брой антитела в кръвта Ви;
- слабост, нарушен сърдечен ритъм поради необичайно ниски стойности на солите в кръвта, включително фосфор, калий;
- повишени нива на чернодробните ензими или креатинина в кръвта, което показва, че Вашият черен дроб или бъбреци не работят добре;
- повишено кръвно налягане;
- задух, затруднено дишане, учестено дишане;
- кашлица;
- коремна болка, запек;
- болка в костите и гърба;
- кожен обрив;
- подути глезени, крайници и лице.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повишена температура, общо неразположение, увеличен черен дроб, пожълтяване на кожата и очите, нисък брой кръвни клетки поради силно имунно активиране;
- замаяност или припадъци, зачервяване на кожата (най-често на лицето), обрив, сърбеж, температура, задух или повръщане, коремна болка, диария поради реакция, свързана с вливането;
- обрив, гадене, повръщане, диария, включително кървави изпражнения (вероятен симптом за активна реакция на присадката срещу приемателя, който възниква, в случай че трансплантираните клетки атакуват Вашите клетки);
- болка в ставите поради високите нива на пикочна киселина;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания (повишени нива на: фосфор, калий, калций и натрий, фибринов d-димер, серумен феритин; понижени нива на: протеин в кръвта, наречен албумин, натрий, магнезий);
- конвулсии, пристъпи (гърчове);
- мускулни спазми/крампи поради необичайно ниски нива на соли в кръвта, включително калций;
- неволеви или неконтролируеми движения;
- неволно треперене на тялото, затруднение при писане, затруднение при изразяване на мисли с думи, нарушено внимание, сънливост;
- мравучкане или изтръпване, затруднение да се движите поради увреждане на нервите;
- намалено зрение;
- жажда, намалено количество на отделената урина, тъмна урина, суха и зачервена кожа, раздразнителност (възможни симптоми за високи нива на захар в кръвта);
- загуба на тегло;
- болка по хода на нерв;
- тревожност, раздразнение;
- тежко състояние на объркване;
- безсъние;
- недостиг на въздух, задух в легнало положение, подуване на стъпалата или краката (вероятен симптом на сърдечна недостатъчност), ускорен или неправилен сърдечен ритъм, спиране на сърцето;
- подуване и болка поради възникване на кръвни съсиреци;
- подуване поради изтичане на течности от кръвоносните съдове в заобикалящите ги тъкани;
- подуване на корема и дискомфорт (балониране на корема), поради събиране на течност в корема;
- сухота в устата, възпаление на устната кухина, кървене в устната кухина;
- пожълтяване на кожата и очите поради необичайно високи стойности на билирубин в кръвта;
- сърбеж;
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания;
- грипоподобно заболяване;
- недостатъчност на множество органи;
- течност в белите дробове;
- запушен нос;
- нарушение в съсирването на кръвта (коагулопатия, повишено международно нормализирано съотношение, удължено протромбиново време, понижен фибриноген в кръвта, удължено активирано парциално тромбoplastиново време).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- отклонения в резултатите от кръвни изследвания (повишени нива на магнезий);
- слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор (вероятни симптоми на инсулт в резултат на понижено кръвоснабдяване);
- затопляне или рязко зачервяване на кожата;
- кашлица с наличието на храчки или понякога кръв, повишена температура, задух или затруднено дишане;
- затруднен контрол на движенията.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Затруднено дишане или замаяност (възможни симптоми на алергична реакция);
- Слабост или изтръпване на ръцете или краката, влошаване или загуба на зрение, поява на натрапчиви и ирационални мисли, които не се споделят от останалите хора, главоболие, нарушена памет или мислене, необичайно поведение.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kymriah

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на инфузионния сак след „Годен до:“.

Да се съхранява и транспортира при $\leq -120^{\circ}\text{C}$. Размразявайте продукта непосредствено преди употреба.

Не използвайте това лекарство, ако инфузионният сак е повреден или тече.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kymriah

- Активното вещество е тисагенлеклевцел. Всеки инфузионен сак Kymriah съдържа тисагенлеклевцел клетъчна дисперсия при определена концентрация автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки), като концентрацията зависи от партидата. 1 или повече сака, съдържащи общо $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ жизнеспособни Т-клетки.
- Други съставки: глюкоза, натриев хлорид, разтвор на човешки албумин, декстран 40 за инжекции, диметилсулфоксид, натриев глюконат, натриев ацетат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, натриев N-ацетилтриптофанат, натриев каприлат, алуминий и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Kymriah съдържа натрий, диметилсулфоксид (ДМСО), декстран 40 и калий“.

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

Как изглежда Кумгiah и какво съдържа опаковката

Кумгiah е клетъчна инфузионна дисперсия. Предоставя се в инфузионен сак, съдържащ мътна до бистра, безцветна до бледожълтеникава клетъчна дисперсия. Всеки сак съдържа 10 ml до 50 ml дисперсия.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Кумгiаh трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Кумгiаh, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху инфузионните сакове с Кумгiаh и придружаващата документация. Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден от специфичните за пациента данни в документацията на конкретната партида, която придружава лекарствения продукт.

Времето на размразяване на Кумгiаh и инфузията трябва да се съгласуват. Времето, когато ще започне инфузията, трябва да се потвърди предварително и размразяването трябва да се регулира така, че Кумгiаh да е годен за инфузия, когато пациентът е готов. След като Кумгiаh веднъж е размразен и е оставен на стайна температура (20°C-25°C), трябва да се влее в рамките на 30 минути, за да се запази максимално жизнеспособността на продукта, включително ако има някакви прекъсвания по време на инфузията.

Инспекция и размразяване на инфузионния(ите) сак(ове)

Не размразявайте продукта, докато не сте готови да го използвате.

Инфузионният сак трябва да бъде поставен във втори стерилен сак по време на размразяването, за да се предпазят портовете от контаминация и да се избегне разливането в малко вероятния случай на протичане на сака. Кумгiаh трябва да се размрази на 37°C, като се използва или водна баня или сух метод за размразяване до липсата на видими парчета лед в инфузионния сак. Сакът трябва да се отстрани незабавно от размразяващото устройство и да се държи на стайна температура (20°C-25°C) до инфузията. Ако е получен повече от един инфузионен сак за постигане на терапевтичната доза (вижте сертификата на партидата за броя на саковете, съставляващи една доза), следващият инфузионен сак трябва да се размрази само след като съдържанието на първия се влее.

Кумгiаh не трябва да се обработва. Например Кумгiаh не трябва да се промива (да се обръща и ресуспендира в нова среда) преди инфузията.

Инфузионният(ите) сак(ове) трябва да се прегледа(т) за счупване или пукнатини преди размразяването. Ако инфузионният сак изглежда с нарушена цялост или тече, не трябва да се влива и трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания за обработване на биологични отпадъци.

Приложение

Кумгiаh интравенозна инфузия трябва да се прилага от медицински специалист с опит с имunosупресирани пациенти и с подготовка за лечение на анафилактия. В случай на синдром на освобождаване на цитокини (CRS), трябва да има на разположение поне една доза тоцилизумаб за всеки пациент и оборудване за спешна помощ преди инфузията. Болниците трябва да имат достъп до допълнителни дози тоцилизумаб в рамките на 8 часа. В изключителни случаи, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е посочен в каталога на случаите на недостиг на Европейската агенция по лекарствата, на място трябва да има подходящи алтернативни мерки за лечение на синдром на освобождаване на цитокини.

Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак. Кумгiаh е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти.

Кумгiаh трябва да се прилага като гравитационна интравенозна инфузия чрез несъдържаща латекс система за интравенозна инфузия без левкоцитен филтър, със скорост приблизително 10 до 20 ml в минута. Трябва да се влее цялото съдържание на инфузионния(ите) сак(ове). Трябва да се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) стерилен инжекционен разтвор за зареждане на системата преди инфузията и промиване след инфузията. Когато се влее целият обем Кумгiаh, сакът на Кумгiаh трябва да се промие с 10 до 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури вливане на колкото се може повече клетки на пациента.

Ако обемът на Кумгiаh, който трябва да се приложи, е ≤ 20 ml, може да се използва интравенозен болус като алтернативен метод на приложение.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Кумгiаh, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Кумгiаh (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.