

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ stanica disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Kymriah je terapija imunskim stanicama koja sadrži tisagenlekleucel, autologne T-stanice genetički modificirane *ex vivo* koristeći lentivirusni vektor koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna vrećica za infuziju lijeka Kymriah od etilenvinilacetata (EVA) sadrži disperziju stanica tisagenlekleucela, autoložnih T-stanica koje su genetički modificirane da eksprimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice), u koncentraciji koja se može razlikovati od serije do serije (vidjeti dio 4.2).

Koncentracija CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica ovisi o indikaciji i bolesnikovoj tjelesnoj težini (za akutnu limfoblastičnu leukemiju [ALL] B-stanica). Stanični sastav i konačan broj stanica varira između serija za pojedinačne bolesnike. Uz T-stanice mogu biti prisutne i NK stanice. Kvantitativne informacije o koncentraciji CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/mL i ukupnom broju stanica u lijeku navedene su u dokumentaciji koja se dostavlja uz svaku seriju lijeka Kymriah.

1 ili više vrećica za infuziju sadrži ukupno $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 2,43 mg natrija po mL i 24,3 do 121,5 mg natrija po dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju

Bezbojna do blago žuta disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kymriah je indiciran za liječenje:

- pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi do i uključujući dob od 25 godina s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica (ALL) koja je refraktorna, u recidivu nakon transplantacije ili u drugom ili kasnijem recidivu.
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Kymriah se mora primijeniti u kvalificiranom centru za liječenje. Terapiju mora započeti i nadzirati zdravstveni radnik koji ima iskustva s liječenjem hematoloških zloćudnih bolesti i koji je osposobljen za primjenu lijeka Kymriah te za zbrinjavanje bolesnika koji se njime liječe. Tocilizumab, za primjenu u slučaju sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), i oprema za hitne slučajeve moraju biti dostupni za svakog bolesnika prije infuzije. Centar za liječenje mora imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 8 sati. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, odgovarajuće zamjenske mjere za liječenje CRS-a, umjesto tocilizumaba, moraju biti dostupne prije infuzije.

Kymriah je namijenjen samo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4). Za proizvodnju i puštanje lijeka Kymriah u promet obično je potrebno 3-4 tjedna.

Doziranje

Doziranje kod pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica

- Za bolesnike težine od 50 kg i manje: 0,2 do 5×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine.
- Za bolesnike iznad 50 kg: 0,1 do $2,5 \times 10^8$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (ne određuje se prema tjelesnoj težini).

Doziranje kod odraslih bolesnika s DLBCL-om i FL-om

- 0,6 do 6×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (ne određuje se prema tjelesnoj težini).

Kondicioniranje prije terapije (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

Nužno je potvrditi dostupnost lijeka Kymriah prije nego što se započne režim za limfocitnu depleciju. Za indikacije ALL-a B-stanica i DLBCL-a, lijek Kymriah preporučuje se infundirati 2 do 14 dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Za FL se preporučuje infundirati lijek Kymriah 2 do 6 dana nakon dovršetka kemoterapije za limfocitnu depleciju.

Kemoterapija za limfocitnu depleciju može se izostaviti ako bolesnik ima značajnu citopeniju, npr. broj leukocita ≤ 1000 stanica/ μL unutar 1 tjedna prije infuzije lijeka Kymriah.

Ako razmak između završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije bude više od 4 tjedna, a broj leukocita je > 1000 stanica/ μL , bolesnik treba ponovno primiti kemoterapiju za limfocitnu depleciju prije nego što primi lijek Kymriah.

ALL B-stanica

Preporučeni kemoterapijski protokol za limfocitnu depleciju je:

- fludarabin (30 mg/m² intravenski dnevno tijekom 4 dana) i ciklofosamid (500 mg/m² intravenski dnevno tijekom 2 dana počevši s prvom dozom fludarabina).

Ako je bolesnik prethodno uz ciklofosamid imao hemoragijski cistitis 4. stupnja ili je postao rezistentan na kemoterapijski protokol koji sadrži ciklofosamid primijenjen nedugo prije kemoterapije za limfocitnu depleciju, potrebno je primijeniti sljedeće:

- citarabin (500 mg/m² intravenski dnevno tijekom 2 dana) i etopozid (150 mg/m² intravenski dnevno tijekom 3 dana počevši s prvom dozom citarabina).

DLBCL i FL

Preporučeni kemoterapijski protokol za limfocitnu depleciju je:

- fludarabin (25 mg/m² intravenski dnevno tijekom 3 dana) i ciklofosamid (250 mg/m² intravenski dnevno tijekom 3 dana počevši s prvom dozom fludarabina).

Ako je bolesnik prethodno uz ciklofosamid imao hemoragijski cistitis 4. stupnja ili je postao rezistentan na kemoterapijski protokol koji sadrži ciklofosamid primijenjen nedugo prije kemoterapije za limfocitnu depleciju, potrebno je primijeniti sljedeće:

- bendamustin (90 mg/m² intravenski dnevno tijekom 2 dana).

Premedikacija

Da bi se smanjile moguće akutne reakcije na infuziju, preporučuje se premedikacija bolesnika paracetamolom i difenhidraminom ili drugim H1 antihistaminikom unutar otprilike 30 do 60 minuta prije infuzije lijeka Kymriah. Kortikosteroidi se ne smiju rabiti ni u kojem trenutku osim u hitnom slučaju opasnom po život (vidjeti dio 4.4).

Klinička procjena prije infuzije

Liječenje lijekom Kymriah potrebno je odgoditi kod nekih rizičnih skupina bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Praćenje nakon infuzije

- Bolesnike je potrebno pratiti svakodnevno tijekom prvih 10 dana nakon infuzije radi uočavanja znakova i simptoma mogućeg sindroma otpuštanja citokina, neuroloških događaja i drugih toksičnosti. Liječnici trebaju razmotriti hospitalizaciju prvih 10 dana nakon infuzije ili kod pojave prvih znakova/simptoma sindroma otpuštanja citokina i/ili neuroloških događaja.
- Poslije prvih 10 dana nakon infuzije, bolesnika je potrebno pratiti prema odluci liječnika.
- Bolesnike je potrebno uputiti da ostanu u blizini (unutar 2 sata putovanja) kvalificiranog centra za liječenje najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

ALL B-stanica: Nisu provedena formalna ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine.

DLBCL i FL: Sigurnost i djelotvornost lijeka Kymriah u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

ALL B-stanica: Sigurnost i djelotvornost lijeka Kymriah u ovoj populaciji nisu ustanovljene.

DLBCL i FL: Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike starije od 65 godina.

Bolesnici seropozitivni na virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) ili virus humane imunodeficijencije (HIV)

Trenutačno nema iskustva s proizvodnjom lijeka Kymriah za bolesnike s pozitivnim testom na HIV, aktivnom infekcijom HBV-om, ili aktivnom infekcijom HCV-om. Pripravak dobiven leukaferezom od ovih bolesnika neće biti prihvaćen za proizvodnju lijeka Kymriah. Probir za HBV, HCV i HIV mora se obaviti u skladu s kliničkim smjernicama prije prikupljanja stanica za proizvodnju.

Način primjene

Kymriah je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Kymriah trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i naočale) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti, kao i inače kod rukovanja drugim materijalima ljudskog podrijetla.

Priprema za infuziju

Prije infuzije lijeka Kymriah mora se potvrditi da bolesnikov identitet odgovara identifikacijskim podacima pojedinačnog bolesnika navedenim na vrećici (vrećicama) za infuziju.

Vrijeme odmrzavanja lijeka Kymriah i vrijeme infuzije mora biti usklađeno. Pogledajte dio 6.6 za pojedinosti o pregledu i odmrzavanju vrećice za infuziju. Vrijeme početka infuzije mora se potvrditi unaprijed te prilagoditi u odnosu na odmrzavanje kako bi lijek Kymriah bio dostupan za infuziju kad je primatelj spreman. Nakon što se Kymriah odmrzne i dosegne sobnu temperaturu (20°C-25°C), lijek je potrebno infundirati u roku od 30 minuta kako bi se održala maksimalna vijabilnost proizvoda, uključujući i moguće prekide tijekom infuzije.

Primjena

Kymriah se mora primijeniti kao intravenska infuzija gravitacijskom metodom kroz set za infuziju bez lateksa i bez filtera za leukocitnu depleciju, brzinom od otprilike 10 do 20 mL u minuti. Potrebno je infundirati cjelokupni sadržaj vrećice (vrećica) za infuziju. Otopina natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju mora se upotrijebiti za pripremu (punjenje) cijevi seta prije infuzije te za njihovo ispiranje nakon infuzije. Kad je infundiran cjelokupni volumen lijeka Kymriah, vrećicu za infuziju potrebno je isprati s 10 do 30 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju kojom će se ispuniti cijevi seta kako bi se osiguralo da je bolesniku infundirano što je više moguće stanica.

Ako je volumen lijeka Kymriah za primjenu ≤ 20 mL, kao drugi način primjene može se koristiti intravenski bolus.

Za posebne mjere opreza kod odlaganja vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potrebno je uzeti u obzir kontraindikacije za kemoterapiju za limfocitnu depleciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika potrebno je čuvati tijekom razdoblja od 30 godina.

Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika povezanih s liječenjem lijekom Kymriah, infuziju je potrebno odgoditi ako bolesnik ima bilo koje od stanja navedenih u nastavku:

- Neriješene ozbiljne nuspojave (osobito plućne nuspojave, srčane nuspojave ili hipotenziju) prethodnih kemoterapija.
- Aktivna nekontrolirana infekcija.
- Aktivna reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD).
- Značajno kliničko pogoršanje tumorskog opterećenja u leukemiji ili brza progresija limfoma nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Kymriah ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice.

Aktivna leukemija ili limfom središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Kymriah u bolesnika s aktivnom leukemijom SŽS-a i aktivnim limfomom SŽS-a. Stoga omjer koristi i rizika lijeka Kymriah u tim populacijama nije ustanovljen.

Sindrom otpuštanja citokina

Nakon infuzije lijeka Kymriah učestalo je opažen sindrom otpuštanja citokina, uključujući smrtno slučajevne ili događaje opasne po život (vidjeti dio 4.8). U gotovo svim slučajevima do razvoja sindroma otpuštanja citokina došlo je između 1. i 10. dana (medijan pojave 3 dana) nakon infuzije lijeka Kymriah u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica, između 1. i 9. dana (medijan pojave 3 dana) nakon infuzije lijeka Kymriah u odraslih bolesnika s DLBCL-om te između 1. i 14. dana (medijan pojave 4 dana) nakon infuzije lijeka Kymriah u odraslih bolesnika s FL-om. Medijan vremena do povlačenja sindroma otpuštanja citokina bio je 8 dana u bolesnika s ALL-om B-stanica, 7 dana u bolesnika s DLBCL-om i 4 dana u bolesnika s FL-om.

Simptomi sindroma otpuštanja citokina mogu uključivati visoku temperaturu, tresavicu, mialgiju, artralgiu, mučninu, povraćanje, proljev, dijaporezu, osip, anoreksiju, umor, glavobolju, hipotenziju, dispneju, tahipneju, hipoksiju i tahikardiju. Može također biti opažena disfunkcija organa, uključujući srčanu insuficijenciju, bubrežnu insuficijenciju i ozljedu jetre s popratnim povišenjem vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina. U nekim slučajevima uz sindrom otpuštanja citokina može se pojaviti diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) s niskom razinom fibrinogena, sindrom kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS), sindrom aktivacije makrofaga (MAS) i hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH). Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati ne bi li se uočili mogući znakovi i simptomi tih događaja, uključujući vrućicu.

Čimbenici rizika za teški sindrom otpuštanja citokina u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica su: visoko tumorsko opterećenje prije infuzije, nekontrolirano ili ubrzavajuće tumorsko opterećenje nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju, aktivna infekcija i rana pojava vrućice ili sindroma otpuštanja citokina nakon infuzije lijeka Kymriah. Visoko tumorsko opterećenje prije infuzije lijeka Kymriah utvrđeno je kao čimbenik rizika za razvoj teškog sindroma otpuštanja citokina u odraslih bolesnika s DLBCL-om.

Prije primjene lijeka Kymriah u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica, potrebno je nastojati sniziti i kontrolirati bolesnikovo opterećenje tumorom.

U svim indikacijama potrebno je osigurati odgovarajuće profilaktičko i terapijsko liječenje infekcija te potpuno rješavanje bilo koje postojeće infekcije. Infekcije se mogu pojaviti i tijekom sindroma otpuštanja citokina te povećati rizik od smrtnog ishoda.

Zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina povezanog s lijekom Kymriah

Sindrom otpuštanja citokina treba se zbrinjavati isključivo na temelju bolesnikove kliničke prezentacije i prema algoritmu za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina navedenom u Tablici 1. Terapija koja se temelji na blokiranju IL-6 kao što je tocilizumab primjenjivana je za umjereni ili teški sindrom otpuštanja citokina povezan s lijekom Kymriah. Jedna doza tocilizumaba po bolesniku mora biti u bolničkom centru prije infuzije lijeka Kymriah i dostupna za primjenu. Centar za liječenje treba imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 8 sati. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, centar za liječenje mora imati pristup odgovarajućim zamjenskim mjerama, umjesto tocilizumaba, za liječenje CRS-a.

Kortikosteroidi se mogu primijeniti u hitnim, po život opasnim stanjima. Tisagenlekleucel se nastavlja ekspanzirati i perzistirati nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida. Bolesnike s medicinski značajnom srčanom disfunkcijom potrebno je zbrinuti prema standardima skrbi za kritične pacijente te razmotriti mjere kao što je ehokardiografija. Antagonisti faktora nekroze tumora (TNF) ne preporučuju se za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina povezanog s lijekom Kymriah.

Tablica 1 Algoritam zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina

Težina sindroma otpuštanja citokina	Simptomatsko liječenje	Tocilizumab	Kortikosteroidi
Blagi simptomi koji zahtijevaju samo simptomatsko liječenje, npr. <ul style="list-style-type: none"> - blaga vrućica - umor - anoreksija 	Isključiti druge uzroke (npr. infekciju) i liječiti specifične simptome s, primjerice, antipireticima, antiemeticima, analgeticima itd. U slučaju neutropenije, primijeniti antibiotike prema lokalnim smjernicama.	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Simptomi koji zahtijevaju umjerenu intervenciju: <ul style="list-style-type: none"> - visoka temperatura - hipoksija - blaga hipotenzija 	Antipiretici, kisik, intravenske tekućine i/ili vazopresori u niskoj dozi prema potrebi. Liječiti toksičnosti za ostale organe prema lokalnim smjernicama.		
Simptomi koji zahtijevaju agresivnu intervenciju: <ul style="list-style-type: none"> - hipoksija koja zahtijeva visokoprotetni kisik - hipotenzija koja zahtijeva vazopresor u visokoj dozi ili više njih 	Visokoprotetni kisik. Intravenske tekućine i vazopresor(i) u visokoj dozi. Liječiti toksičnosti za ostale organe prema lokalnim smjernicama.	Ako nema poboljšanja nakon simptomatskog liječenja, primijeniti tocilizumab intravenski tijekom 1 sata: <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (maks. 800 mg) ako je tjelesna težina ≥ 30 kg - 12 mg/kg ako je tjelesna težina < 30 kg. 	Ako nema poboljšanja u roku od 12-18 sati od primjene tocilizumaba, primijeniti dnevnu dozu od 2 mg/kg intravenskog metilprednizolona (ili ekvivalent) dok vazopresor i kisik više ne budu potrebni, zatim postupno smanjivati dozu*.
Simptomi opasni po život: <ul style="list-style-type: none"> - hemodinamska nestabilnost usprkos intravenskim tekućinama i vazopresorima - pogoršanje respiratornog distresa - brzo kliničko pogoršanje 	Mehanička ventilacija. Intravenske tekućine i vazopresor(i) u visokoj dozi. Liječiti toksičnosti za ostale organe prema lokalnim smjernicama.	Ako nema poboljšanja, ponavljati svakih 8 sati (maks. ukupno 4 doze)*.	
* Ako ne dođe do poboljšanja nakon tocilizumaba i steroida, razmotriti druge terapije protiv citokina i T-stanica slijedeći pravila institucije i objavljene smjernice.			

Mogu se primijeniti druge strategije zbrinjavanja sindroma otpuštanja citokina na temelju odgovarajućih institucionalnih ili akademskih smjernica.

Neurološke nuspojave

Neurološki događaji, osobito encefalopatija, stanje konfuzije ili delirij učestalo se javljaju uz lijek Kymriah i mogu biti teški ili opasni po život (vidjeti dio 4.8). Druge manifestacije uključivale su sniženu razinu svijesti, napadaje, afaziju i poremećaj govora. Većina neuroloških događaja pojavila se unutar 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah i bila je prolazna. Medijan vremena do nastupa prvih neuroloških događaja koji su se pojavili u bilo kojem trenutku nakon infuzije lijeka Kymriah bio je 8 dana za ALL B-stanica, 6 dana za DLBCL i 9 dana za FL. Medijan vremena do povlačenja bio je 7 dana za ALL B-stanica, 13 dana za DLBCL i 2 dana za FL. Neurološki događaji mogu se pojaviti istodobno sa sindromom otpuštanja citokina, nakon povlačenja sindroma otpuštanja citokina ili u odsutnosti sindroma otpuštanja citokina.

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih neuroloških događaja. U slučaju neuroloških događaja bolesnike je potrebno dijagnostički obraditi i zbrinuti ovisno o temeljnoj patofiziologiji te u skladu s lokalnom standardnom skrbi.

Infekcije i febrilna neutropenija

Bolesnici s aktivnom, nekontroliranom infekcijom ne smiju započinjati terapiju lijekom Kymriah dok se infekcija ne povuče. Prije infuzije lijeka Kymriah, profilaksa infekcije treba slijediti standardne smjernice ovisno o stupnju prethodne imunosupresije.

Ozbiljne infekcije, uključujući one opasne po život ili smrtonosne, u nekim slučajevima s kasnim nastupom, zabilježene su učestalo u bolesnika nakon infuzije lijeka Kymriah (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno motriti zbog mogućih znakova i simptoma infekcije te primjereno liječiti. Prema potrebi trebaju se primijeniti profilaktički antibiotici te napraviti nadzorne kulture prije te tijekom liječenja lijekom Kymriah. Infekcije mogu zakomplicirati tijek i zbrinjavanje istodobnog sindroma otpuštanja citokina. U bolesnika s neurološkim štetnim događajima potrebno je razmotriti mogućnost oportunističkih infekcija središnjeg živčanog sustava te provesti odgovarajuće dijagnostičke procjene.

Febrilna neutropenija učestalo je opažena u bolesnika nakon infuzije lijeka Kymriah (vidjeti dio 4.8) i može se javiti istodobno sa sindromom otpuštanja citokina. U slučaju febrilne neutropenije, infekciju je potrebno evaluirati i primjereno zbrinuti antibioticima širokog spektra, infuzijskim otopinama i drugom suportivnom skrbi, sukladno medicinskim indikacijama.

U bolesnika koji postignu potpunu remisiju nakon primjene lijeka Kymriah, posljedične niske razine imunoglobulina mogu povećati rizik od infekcija. Potrebno je reagirati na znakove i simptome infekcije, sukladno dobi i standardnim specifičnim smjernicama.

Produljene citopenije

Bolesnici mogu nastaviti biti citopenični nekoliko tjedana nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Kymriah pa ih je potrebno zbrinuti sukladno standardnim smjernicama. U većine bolesnika koji su bili citopenični 28. dan nakon terapije lijekom Kymriah, došlo je do smanjenja citopenije na 2. ili niži stupanj unutar tri mjeseca nakon liječenja za pedijatrijske bolesnike s ALL-om i DLBCL-om te unutar šest mjeseci za bolesnike s FL-om. Produljena neutropenija povezana je s povećanim rizikom od infekcije. Mijeloidni čimbenici rasta, osobito čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), mogli bi pogoršati simptome sindroma otpuštanja citokina i ne preporučuju se tijekom prva 3 tjedna nakon infuzije lijeka Kymriah ili dok se sindrom otpuštanja citokina ne povuče.

Sekundarne zloćudne bolesti

U bolesnika liječenih lijekom Kymriah mogle bi se razviti sekundarne zloćudne bolesti ili bi se rak mogao vratiti. Potrebno ih je doživotno pratiti radi uočavanja mogućih sekundarnih zloćudnih bolesti. U slučaju da se pojavi sekundarna zloćudna bolest, potrebno je obratiti se tvrtki radi uputa o bolesnikovim uzorcima koje treba prikupiti za testiranje.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija i agamaglobulinemija mogu se pojaviti u bolesnika nakon infuzije lijeka Kymriah. Razine imunoglobulina potrebno je pratiti nakon liječenja lijekom Kymriah. U bolesnika s niskim razinama imunoglobulina potrebno je poduzeti preventivne mjere poput mjera opreza za infekcije, profilakse antibioticima i nadomjestka imunoglobulina sukladno dobi i standardnim smjernicama.

Sindrom lize tumora (TLS)

Povremeno je opažen sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS), koji može biti težak. Da bi se smanjio rizik od TLS-a, bolesnici s povišenom mokraćnom kiselinom ili visokim opterećenjem tumorom trebaju primati alopurinol ili drugu profilaksu prije infuzije lijeka Kymriah. Potrebno je pratiti znakove i simptome TLS-a te zbrinuti događaje prema standardnim smjernicama.

Istodobna bolest

Bolesnici s aktivnim poremećajem SŽS-a u anamnezi ili nedostatnom bubrežnom, jetrenom, plućnom ili srčanom funkcijom bili su isključeni iz ispitivanja. Ti su bolesnici vjerojatno osjetljiviji na posljedice nuspojava opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pozornost.

Prethodna transplantacija matičnih stanica

Ne preporučuje se da bolesnici prime lijek Kymriah u roku od 4 mjeseca od transplantacije alogenih matičnih stanica (TMS) zbog mogućeg rizika da Kymriah pogorša GVHD. Leukaferezu za proizvodnju lijeka Kymriah potrebno je obaviti najmanje 12 tjedana nakon alogenog TMS-a.

Serološko testiranje

Trenutačno nema iskustva s proizvodnjom lijeka Kymriah za bolesnike s pozitivnim testom na HBV, HCV i HIV.

Probir za HBV, HCV i HIV mora se obaviti u skladu s kliničkim smjernicama prije prikupljanja stanica za proizvodnju. Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) može se pojaviti u bolesnika liječenih lijekovima koji su usmjereni protiv B-stanica i može rezultirati fulminantnim hepatitisom, zatajivanjem jetre i smrću.

Prethodno liječenje anti-CD19 terapijom

Postoji ograničeno iskustvo s lijekom Kymriah u bolesnika ranije izloženih terapiji usmjerenoj protiv CD19. Kymriah se ne preporučuje ako bolesnik ima recidiv s CD19-negativnom leukemijom nakon prethodne anti-CD19 terapije.

Interferencija sa serološkim testovima

Zbog ograničenog broja i kratkih sekvenci identičnih genetskih informacija između lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka Kymriah i HIV-a, neki komercijalni testovi za otkrivanje nukleinske kiseline (NAT) virusa HIV-a mogu dati lažno pozitivan rezultat.

Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži 24,3 do 121,5 mg natrija po dozi, što odgovara 1 do 6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Sadržaj dekstrana 40 i dimetilsulfoksida (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 11 mg dekstrana 40 i 82,5 mg dimetilsulfoksida (DMSO) po mL. Za svaku od tih pomoćnih tvari poznato je da može uzrokovati anafilaktičku reakciju nakon parenteralne primjene. Sve bolesnike potrebno je pažljivo promatrati tijekom primjene infuzije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena farmakokinetička ili farmakodinamička ispitivanja interakcije lijekova s tisagenlekleucelom. Istodobna primjena tvari za koje je poznato da inhibiraju funkciju T-stanica nije bila formalno ispitivana. Primjena niske doze steroida prema algoritmu liječenja sindroma otpuštanja citokina ne utječe na ekspanziju i perzistentnost CAR T-stanica. Istodobna primjena tvari za koje je poznato da stimuliraju funkciju T-stanica nije bila ispitivana i učinci nisu poznati.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Kymriah nije bila ispitivana. Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se barem 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom liječenja lijekom Kymriah te do imunološkog oporavka nakon liječenja lijekom Kymriah.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Kod žena reproduktivne dobi mora se provjeriti jesu li trudne prije početka terapije lijekom Kymriah.

Vidjeti informacije o lijeku za kemoterapiju za limfocitnu depleciju radi informacija o potrebi za učinkovitom kontracepcijom u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju.

Nema dovoljno podataka o izloženosti da bi se mogla dati preporuka oko trajanja kontracepcije nakon primanja lijeka Kymriah.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Kymriah u trudnica. Nisu provedena ispitivanja na životinjama s lijekom Kymriah da bi se procijenilo može li naškoditi fetusu kad se primjenjuje trudnici (vidjeti dio 5.3). Nije poznato može li se lijek Kymriah prenijeti na fetus putem posteljice i može li uzrokovati fetalnu toksičnost, uključujući limfocitopeniju B-stanica. Ne preporučuje se koristiti lijek Kymriah tijekom trudnoće, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnice je potrebno obavijestiti o potencijalnim rizicima za fetus. O trudnoći nakon liječenja lijekom Kymriah treba razgovarati s liječnikom koji provodi liječenje. Trudnice koje su primile lijek Kymriah mogu imati hipogamaglobulinemiju. U novorođenčadi i majki liječenih lijekom Kymriah indicirana je procjena razine imunoglobulina.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek Kymriah (stanice) u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Žene koje doje potrebno je upozoriti na mogući rizik za dojenče.

Nakon primjene lijeka Kymriah o dojenju je potrebno razgovarati s liječnikom koji provodi liječenje.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Kymriah na plodnost. Učinci lijeka Kymriah na mušku i žensku plodnost nisu bili ocjenjivani u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Kymriah značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućnosti pojave neuroloških događaja, uključujući promijenjeno mentalno stanje ili napadaje, bolesnici koji primaju lijek Kymriah izloženi su riziku od promijenjene ili smanjene svijesti ili koordinacije tijekom 8 tjedana nakon infuzije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena sigurnosti bila je temeljena na ukupno 291 bolesniku (pedijatrijski i mladi odrasli bolesnici s ALL-om B-stanica, DLBCL-om i FL-om) koji su primili Kymriah u tri multicentrična pivotalna klinička ispitivanja.

ALL B-stanica

Nuspojave opisane u ovom dijelu bile su okarakterizirane u 79 bolesnika koji su primili infuziju lijeka Kymriah u multicentričnom pivotalnom kliničkom ispitivanju CCTL019B2202.

Najčešće nehematološke nuspojave bile su sindrom otpuštanja citokina (77%), infekcije (72%), hipogamaglobulinemija (53%), pireksija (42%) i smanjeni apetit (38%).

Najčešća hematološka laboratorijska odstupanja bila su snižene razine leukocita (100%), sniženi hemoglobin (100%), snižene razine neutrofila (100%), snižene razine limfocita (100%) i snižene razine trombocita (97%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja bile su zabilježene u 89% bolesnika. Najčešća nehematološka nuspojava 3. i 4. stupnja bila je sindrom otpuštanja citokina (48%).

Najčešća hematološka laboratorijska odstupanja 3. i 4. stupnja bila su snižene razine leukocita (97%), snižene razine limfocita (96%), snižene razine neutrofila (95%), snižene razine trombocita (77%) i sniženi hemoglobin (48%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja češće su opažene tijekom prvih 8 tjedana nakon infuzije (82% bolesnika) u usporedbi s razdobljem poslije 8. tjedna nakon infuzije (51% bolesnika).

DLBCL

Nuspojave opisane u ovom dijelu okarakterizirane su u 115 bolesnika koji su primili infuziju lijeka Kymriah u jednom globalnom multicentričnom međunarodnom ispitivanju, tj. pivotalnom kliničkom ispitivanju CCTL019C2201 koje je u tijeku.

Najčešće nehematološke nuspojave bile su sindrom otpuštanja citokina (57%), infekcije (58%), pireksija (35%), proljev (31%), mučnina (29%), umor (27%) i hipotenzija (25%).

Najčešća hematološka laboratorijska odstupanja bila su snižene razine limfocita (100%), snižene razine leukocita (99%), sniženi hemoglobin (99%), snižene razine neutrofila (97%) i snižene razine trombocita (95%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja bile su zabilježene u 88% bolesnika. Najčešće nehematološke nuspojave 3. i 4. stupnja bile su infekcije (34%) i sindrom otpuštanja citokina (23%).

Najčešća (>25%) hematološka laboratorijska odstupanja 3. i 4. stupnja bila su sniženi broj limfocita (95%), sniženi broj neutrofila (82%), sniženi broj leukocita (78%), sniženi hemoglobin (59%) i sniženi broj trombocita (56%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja češće su zabilježene u prvih 8 tjedana nakon infuzije (82%) u usporedbi s razdobljem poslije 8. tjedna nakon infuzije (48%).

FL

Nuspojave opisane u ovom dijelu okarakterizirane su u 97 bolesnika koji su primili infuziju lijeka Kymriah u jednom globalnom multicentričnom međunarodnom ispitivanju, tj. pivotalnom kliničkom ispitivanju CCTL019E2202 koje je u tijeku.

Najčešće nehematološke nuspojave (>25%) bile su sindrom otpuštanja citokina (50%), infekcije (50%) i glavobolja (26%).

Najčešća hematološka laboratorijska odstupanja bila su sniženi hemoglobin (94%), sniženi broj limfocita (92%), sniženi broj leukocita (91%), sniženi broj neutrofila (89%) i sniženi broj trombocita (89%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja bile su zabilježene u 75% bolesnika. Najčešće nehematološke nuspojave 3. i 4. stupnja bile su infekcije (16%).

Najčešća (>25%) hematološka laboratorijska odstupanja 3. i 4. stupnja bila su sniženi broj limfocita (87%), sniženi broj leukocita (74%), sniženi broj neutrofila (71%), sniženi broj trombocita (26%) i sniženi hemoglobin (25%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja češće su zabilježene u prvih 8 tjedana nakon infuzije (70%) u usporedbi s razdobljem poslije 8. tjedna nakon infuzije (40%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu bile su utvrđene u 79, 115, odnosno 97 bolesnika u multicentričnim pivotalnim kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku (CCTL019B2202, CCTL019C2201, odnosno CCTL019E2202). Nuspojave iz ovih kliničkih ispitivanja (Tablica 2) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA). Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima

Infekcije i infestacije¹⁾	
Vrlo često:	Infekcije – neodređeni patogen, virusne infekcije, bakterijske infekcije
Često:	Gljivične infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često:	Anemija, krvarenje ²⁾ , febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija
Često:	Hemofagocitna limfocitocitoza, leukopenija, pancitopenija, koagulopatija, limfopenija
Manje često:	Aplazija B-stanica
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo često:	Sindrom otpuštanja citokina, hipogamaglobulinemija ³⁾
Često:	Reakcija povezana s infuzijom, reakcija presatka protiv primatelja ⁴⁾
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	Smanjeni apetit, hipokalijemija, hipofosfatemija, hipomagnezijemija
Često:	Hipoalbuminemija ⁵⁾ , hiperglikemija, hiponatrijemija, hiperuricemija, hiperkalcijemija, sindrom lize tumora, hiperkalijemija, hiperfosfatemija, hipernatrijemija, hipermagnezijemija, hiperferitinemija ⁶⁾ , hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Anksioznost, delirij ⁷⁾ , poremećaj spavanja ⁸⁾

Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Glavobolja ⁹⁾ , encefalopatija ¹⁰⁾
Često:	Omaglica ¹¹⁾ , periferna neuropatija ¹²⁾ , tremor ¹³⁾ , motorička disfunkcija ¹⁴⁾ , napadaj ¹⁵⁾ , poremećaji govora ¹⁶⁾ , neuralgija ¹⁷⁾ , sindrom neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorskim stanicama**
Manje često:	Ishemijski moždani udar, ataksija ¹⁸⁾
Poremećaji oka	
Često:	Oštećenje vida ¹⁹⁾
Srčani poremećaji	
Vrlo često:	Tahikardija ²⁰⁾
Često:	Zatajivanje srca ²¹⁾ , srčani arest, fibrilacija atrijske
Manje često:	Ventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često:	Hipotenzija ²²⁾
Često:	Tromboza ²³⁾ , sindrom kapilarnog curenja, hipertenzija
Manje često:	Navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	
Vrlo često:	Kašalj ²⁴⁾ , dispneja ²⁵⁾ , hipoksija
Često:	Orofaringealna bol ²⁶⁾ , plućni edem ²⁷⁾ , kongestija nosa, pleuralni izljev, tahipneja, sindrom akutnog respiratornog distresa
Manje često:	Infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Proljev, mučnina, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu ²⁸⁾
Često:	Stomatitis, distenzija abdomena, suha usta, ascites
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često:	Povišeni jetreni enzimi ²⁹⁾
Često:	Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	Osip ³⁰⁾
Često:	Pruritus, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Artralgija, mišićno-koštana bol ³¹⁾
Često:	Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često:	Akutna ozljeda bubrega ³²⁾
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Pireksija, umor ³³⁾ , edem ³⁴⁾ , bol ³⁵⁾
Često:	Bolest nalik gripi, astenija, sindrom višestruke disfunkcije organa, zimica
Pretrage	
Vrlo često:	Sniženi broj limfocita*, sniženi broj leukocita*, sniženi hemoglobin*, sniženi broj neutrofila*, sniženi broj trombocita*
Često:	Povišeni bilirubin u krvi, smanjena tjelesna težina, sniženi fibrinogen u krvi, povišeni internacionalni normalizirani omjer (INR), povišeni fibrin D dimer, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, produljeno protrombinsko vrijeme
1)	Prikazane infekcije i infestacije odražavaju grupne pojmove visoke razine.
2)	Krvarenje uključuje krvarenje iz anusa, krvavi mjehurić, prisutnost krvi u mokraći, krvarenje na mjestu katetera, cerebralno krvarenje, krvarenje spojnice, kontuziju, hemoragijski cistitis, krvarenje ulkusa dvanaesnika, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, epistaksu, kontuziju oka, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje desni, hematoheziju, hemartrozu, hematemezu, hematom, hematuriju, hemoptizu, obilnu menstruaciju, krvarenje debelog crijeva, melenu, krvarenje u ustima, krvarenje sluznice, krvavi mjehurić u ustima, peritonealni hematom, petehije, krvarenje iz ždrijela, krvarenje nakon kirurškog postupka, plućno krvarenje, purpuru, retinalno krvarenje, subduralni hematom, traumatski hematom, krvarenje iz tumora, krvarenje gornjeg dijela probavnog sustava i vaginalno krvarenje.

- 3) Hipogamaglobulinemija uključuje snižene imunoglobuline, sniženi imunoglobulin A u krvi, sniženi imunoglobulin G u krvi, sniženi imunoglobulin M u krvi, imunodefijenciju, običnu varijabilnu imunodefijenciju i hipogamaglobulinemiju.
- 4) Reakcija presatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-host Disease*, GvHD) uključuje GvHD, GvHD u probavnom sustavu, GvHD u koži.
- 5) Hipoalbuminemija uključuje sniženi albumin u krvi, hipoalbuminemiju.
- 6) Hiperferitinemija uključuje hiperferitinemiju, povišeni feritin u serumu.
- 7) Delirij uključuje agitaciju, delirij, halucinacije, vizualne halucinacije, razdražljivost i nemir.
- 8) Poremećaj spavanja uključuje poremećaj spavanja, nesanicu i noćne more.
- 9) Glavobolja uključuje glavobolju i migrenu.
- 10) Encefalopatija uključuje sniženu razinu svijesti, promjene mentalnog stanja, automatizam, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, poremećaj pozornosti, encefalopatiju, somnolenciju, letargiju, narušeno pamćenje, metaboličku encefalopatiju i poremećeno razmišljanje.
- 11) Omaglica uključuje omaglicu, presinkopu i sinkopu.
- 12) Periferna neuropatija uključuje dizesteziju, paresteziju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu neuropatiju, hiperesteziju i hipoesteziju.
- 13) Tremor uključuje diskineziju i tremor.
- 14) Motorička disfunkcija uključuje mišićne spazme, trzanje mišića, mioklonus i miopatiju.
- 15) Napadaj uključuje napadaj, generalizirane toničko-kloničke napadaje i epileptički status.
- 16) Poremećaji govora uključuju poremećaje govora, dizartriju i afaziju.
- 17) Neuralgija uključuje neuralgiju i išijas.
- 18) Ataksija uključuje ataksiju i dismetriju.
- 19) Oštećenje vida uključuje zamagljeni vid i oštećenje vida.
- 20) Tahikardija uključuje sinusnu tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju, tahikardiju.
- 21) Zatajivanje srca uključuje zatajivanje srca, disfunkciju lijeve klijetke, kongestivno zatajivanje srca i disfunkciju desne klijetke.
- 22) Hipotenzija uključuje hipotenziju i ortostatsku hipotenziju.
- 23) Tromboza uključuje duboku vensku trombozu, emboliju, plućnu emboliju, trombozu, trombozu šuplje vene i vensku trombozu.
- 24) Kašalj uključuje kašalj, produktivni kašalj i sindrom kašlja u gornjim dišnim putevima.
- 25) Dispneja uključuje akutno respiratorno zatajivanje, dispneju, dispneju uzrokovanu naprezanjem, respiratorni distres i respiratorno zatajivanje.
- 26) Orofaringealna bol uključuje oralnu bol i orofaringealnu bol.
- 27) Plućni edem uključuje akutni plućni edem i plućni edem.
- 28) Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagodu u abdomenu.
- 29) Povišeni jetreni enzimi uključuju povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišenu alkalnu fosfatazu u krvi, povišene jetrene enzime, povišene transaminaze.
- 30) Osip uključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, kontaktni dermatitis, osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritični osip.
- 31) Mišićno-koštana bol uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u bokovima, mišićno-koštanu bol u prsištu, mišićno-koštanu bol, bol u vratu, nesrčanu bol u prsištu.
- 32) Akutna ozljeda bubrega uključuje akutnu ozljedu bubrega, anuriju, azotemiju, poremećaj kreatinina u krvi, povišeni kreatinin u krvi, zatajivanje bubrega, disfunkciju bubrežnih kanalića i nekrozu bubrežnih kanalića.
- 33) Umor uključuje umor i malaksalost.
- 34) Edem uključuje zadržavanje tekućine, preopterećenje tekućinom, periferni edem, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem lica i periferno oticanje.
- 35) Bol uključuje bol i bol u ekstremitetu.
- * Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima. Bolesnici se broje samo za najgori stupanj uočen nakon početka ispitivanja.
- ** Kratica ICANS. Simptomi ili znakovi mogu biti progresivni i mogu uključivati afaziju, promijenjene razine svijesti, narušavanje kognitivnih vještina, motoričku slabost, napadaje i cerebralni edem.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

U kliničkom ispitivanju ALL-a B-stanica u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika (N=79) koje je u tijeku, sindrom otpuštanja citokina je bio prijavljen u 77% bolesnika (48% s 3. ili 4. stupnjem). Došlo je do dvije smrti u roku od 30 dana od infuzije tisagenlekleucela, uključujući jednog bolesnika koji je umro od progresivne leukemije uz mogući sindrom otpuštanja citokina, i jednog bolesnika koji je doživio smrtonosno intrakranijalno krvarenje razvijeno nakon povlačenja sindroma otpuštanja citokina, uz sindrom abdominalnog odjeljka, koagulopatiju i zatajivanje bubrega.

U kliničkom ispitivanju koje je u tijeku za DLBCL (N=115), sindrom otpuštanja citokina je bio prijavljen u 57% bolesnika, (23% s 3. ili 4. stupnjem).

U kliničkom ispitivanju koje je u tijeku za FL (N=97), sindrom otpuštanja citokina je bio prijavljen u 50% bolesnika. Nije bilo zabilježenih događaja 3. ili 4. stupnja.

Stupanj sindroma otpuštanja citokina bio je određen prema Penn kriterijima u ispitivanjima ALL-a B-stanica i DLBCL-a u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika kako slijedi: 1. stupanj: blage reakcije, reakcije koje zahtijevaju suportivnu skrb; 2. stupanj: umjerene reakcije, reakcije koje zahtijevaju intravenske terapije; 3. stupanj: teške reakcije, reakcije koje zahtijevaju vazopresore u niskoj dozi ili dodatni kisik; 4. stupanj: reakcije opasne po život, one koje zahtijevaju vazopresore u visokoj dozi ili intubaciju; 5. stupanj: smrt.

Stupanj sindroma otpuštanja citokina bio je određen prema Lee kriterijima u ispitivanju FL-a kako slijedi: 1. stupanj: blagi općeniti simptomi koji zahtijevaju simptomatsko liječenje; 2. stupanj: simptomi koji zahtijevaju umjerenu intervenciju kao što je nadomjesna terapija niskoprotocnim kisikom ili niska doza vazopresora; 3. stupanj: simptomi koji zahtijevaju agresivnu intervenciju, kao što je nadomjesna terapija visokoprotocnim kisikom i visoka doza vazopresora; 4. stupanj: simptomi opasni po život koji zahtijevaju intubaciju; 5. stupanj: smrt.

Za kliničko zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina, vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1.

Infekcije i febrilna neutropenija

U bolesnika s ALL-om B-stanica, teške infekcije (3. i višeg stupnja), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, pojavile su se u 48% bolesnika nakon infuzije lijeka Kymriah. Ukupna incidencija (svih stupnjeva) iznosila je 73% (neodređene 57%, virusne 38%, bakterijske 27% i gljivične 15%) (vidjeti dio 4.4). U 43% bolesnika razvila se neka infekcija bilo kojeg tipa u roku od 8 tjedana od infuzije lijeka Kymriah.

U bolesnika s DLBCL-om, teške infekcije (3. i višeg stupnja), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, pojavile su se u 34% bolesnika. Ukupna incidencija (svih stupnjeva) bila je 58% (neodređene 48%, bakterijske 15%, gljivične 11% i virusne 11%) (vidjeti dio 4.4). U 37% bolesnika razvila se neka infekcija bilo kojeg tipa u roku od 8 tjedana.

U bolesnika s FL-om teške infekcije (3. ili 4. stupnja) pojavile su se u 16% bolesnika. Ukupna je incidencija (svih stupnjeva) bila 50% (neodređene 36%, virusne 17%, bakterijske 6% i gljivične 2%) (vidjeti dio 4.4). 19% bolesnika razvilo je infekciju bilo koje vrste unutar 8 tjedana.

Teška febrilna neutropenija (3. ili 4. stupnja) bila je opažena u 34% pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica, u 17% bolesnika s DLBCL-om te u 12% bolesnika s FL-om. Vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje febrilne neutropenije prije i nakon infuzije lijeka Kymriah.

Produljene citopenije

Citopenije su vrlo česte na temelju prijašnjih kemoterapija i terapije lijekom Kymriah.

Svi pedijatrijski i mladi odrasli bolesnici s ALL-om B-stanica imali su citopenije 3. ili 4. stupnja u nekom razdoblju nakon infuzije lijeka Kymriah. Citopenije 3. i 4. stupnja koje se nisu povukle do 28. dana nakon infuzije lijeka Kymriah na temelju laboratorijskih nalaza uključivale su sniženu razinu leukocita (57%), neutrofila (54%), limfocita (44%), i trombocita (42%) te sniženi hemoglobin (13%).

Svi odrasli bolesnici s DLBCL-om imali su citopenije 3. i 4. stupnja u nekom razdoblju nakon infuzije lijeka Kymriah. Citopenije 3. i 4. stupnja koje se nisu povukle do 28. dana na temelju laboratorijskih nalaza uključivale su sniženu razinu trombocita (39%), limfocita (29%), neutrofila (25%), i leukocita (21%) te sniženi hemoglobin (14%).

U odraslih bolesnika s FL-om, 99% je imalo citopenije 3. i 4. stupnja u bilo kojem trenutku nakon infuzije lijeka Kymriah. Citopenije 3. i 4. stupnja koje se nisu povukle do 28. dana nakon infuzije lijeka Kymriah na temelju laboratorijskih nalaza uključivale su smanjeni broj limfocita (23%), trombocita (17%), neutrofila (16%), leukocita (13%) i sniženi hemoglobin (3%).

Neurološke nuspojave

Većina neurotoksičnih događaja pojavila se unutar 8 tjedana nakon infuzije i bila je prolazna.

U pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica, manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se u 39% bolesnika (13% bilo je 3. ili 4. stupnja) u roku od 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah. U bolesnika s DLBCL-om, manifestacije encefalopatije i/ili delirija pojavile su se u 20% bolesnika (11% bilo je 3. ili 4. stupnja) u roku od 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah. U bolesnika s FL-om, one su se pojavile u 9% bolesnika (1% 3. ili 4. stupnja) u roku od 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah. Što se tiče neurotoksičnih događaja u bolesnika s FL-om, sindrom neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorским stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) pojavio se u 4% bolesnika (1% 3. ili 4. stupnja), sve u roku od 8 tjedana od infuzije lijeka Kymriah.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je bila prijavljena u 53% bolesnika liječenih lijekom Kymriah za r/r ALL, u 17% bolesnika s r/r DLBCL-om i u 17% bolesnika s r/r FL-om.

Trudnice koje su primile lijek Kymriah mogu imati hipogamaglobulinemiju. U novorođenčadi majki liječenih lijekom Kymriah treba procijeniti razinu imunoglobulina.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, humoralna imunogenost tisagenlekleucela bila je mjerena određivanjem protutijela protiv mišjeg CAR19 (anti-mCAR19) u serumu prije i nakon primjene. Većina bolesnika kod pedijatrijskog ALL-a i ALL-a mladih odraslih bolesnika (B2202, 91,1%), kod DLBCL-a u odraslih bolesnika (C2201, 93,9%) te kod FL-a u odraslih bolesnika (E2202, 66,0%) imala je pozitivan nalaz anti-mCAR19 protutijela prije doziranja.

Liječenjem inducirana anti-mCAR19 protutijela pronađena su u 40,5% pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om, u 8,7% odraslih bolesnika s DLBCL-om te u 28,7% odraslih bolesnika s FL-om. Već postojeća i liječenjem inducirana protutijela nisu bila povezana s utjecajem na klinički odgovor, niti su imala utjecaj na ekspanziju ili perzistentnost tisagenlekleucela. Nema dokaza da prisutnost već postojećih i liječenjem induciranih anti-mCAR19 protutijela utječe na sigurnost ili učinkovitost lijeka Kymriah.

Odgovori imunogenosti T-stanica nisu bili opaženi u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s B-staničnim ALL-om, u odraslih bolesnika s r/r DLBCL-om i u odraslih bolesnika s FL-om.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće su nuspojave izvedene iz iskustva nakon stavljanja lijeka Kymriah u promet putem spontanijh prijava slučajeva, slučajeva iz literature, programa proširenog pristupa i kliničkih ispitivanja pored globalnih ispitivanja u svrhu registracije. Budući da se te reakcije prijavljuju dobrovoljno iz populacije neizvjesne veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu vezu s izloženošću tisagenlekleucelu.

Učestalost nepoznata: anafilaktička reakcija/reakcija povezana s infuzijom, neurotoksičnost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX71.

Mehanizam djelovanja

Tisagenlekleucel je terapija raka autolognim imunskim stanicama koja uključuje reprogramiranje bolesnikovih vlastitih T-stanica transgenom koji kodira kimerični antigenski receptor (CAR) kako bi identificirale i eliminirale stanice koje eksprimiraju CD19. CAR se sastoji od jednonolančanog fragmenta mišjeg protutijela koji prepoznaje CD19 i spojen je s intracelularnim signalnim domenama iz 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Komponenta CD3 zeta od ključne je važnosti za pokretanje aktivacije T-stanica i protu-tumorske aktivnosti, dok 4-1BB pojačava ekspanziju i perzistentnost tisagenlekleucela. Nakon vezanja za stanice koje eksprimiraju CD19, CAR odašilje signal koji potiče ekspanziju T-stanica i perzistentnost tisagenlekleucela.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

Sigurnost i djelotvornost terapije lijekom Kymriah u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi do i uključujući dob od 25 godina s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) ALL-om B-stanica bile su ocijenjene u ukupno 203 bolesnika u jednom pivotalnom (B2202, N=79) i dva potporna (B2205J, N=64, i B2101J, N=60) otvorena ispitivanja s jednom skupinom faze I/II. Svim su bolesnicima prikupljeni i krioprezervirani pripravci dobiveni leukaferozom prije ili tijekom uključivanja u ispitivanje.

Pivotalno ispitivanje B2202 (ELIANA) multicentrično je ispitivanje faze II s jednom skupinom u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s r/r ALL-om B-stanica. Od 97 uključenih bolesnika, 79 je primilo infuziju s lijekom Kymriah; za 8 bolesnika (8%) nije bilo moguće proizvesti lijek Kymriah; razlozi prekida ispitivanja prije infuzije lijeka Kymriah uključivali su smrt (n=7; 7%) ili štetne događaje (n=3; 3%) dok su bolesnici čekali da se proizvede Kymriah u kliničkom ispitivanju. Medijan trajanja praćenja tijekom ispitivanja, definiran kao vrijeme od infuzije lijeka Kymriah do datuma završetka ili prekida praćenja prije isključnog datuma za podatke, bio je 16,0 mjeseci

(raspon: 0,4-34,4). Medijan vremena od infuzije lijeka Kymriah do isključnog datuma za podatke bio je 24,2 mjeseca (raspon: 4,5-35,1). Ispitivanje je i dalje u tijeku.

Ključne informacije s početka ispitivanja za uključene i infundirane bolesnike su prikazane u Tablici 3. Većina je bolesnika (69/79, 87%) primila terapiju premošćenja (engl. *bridging therapy*) čekajući na lijek Kymriah. Ukupno je 76 od 79 bolesnika (96%) koji su primili infuziju lijeka Kymriah također primilo kemoterapiju za limfocitnu depleciju nakon uključivanja, a prije infuzije jednokratne doze lijeka Kymriah (vidjeti dio 4.2. za kondicioniranje kemoterapijom za limfocitnu depleciju).

Tablica 3 Ispitivanje B2202: Informacije s početka ispitivanja o uključenoj i infundiranoj populaciji bolesnika

	Uključeni N=97 n (%)	Infundirani N=79 n (%)
Dob (godine)		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	12 (5,48)	12 (5,38)
Medijan (minimum – maksimum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Dobna kategorija (godine) - n (%)		
<10 godina	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 godina i <18 godina	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 godina	17 (17,5)	14 (17,7)
Spol - n (%)		
Muški	54 (55,7)	45 (57,0)
Ženski	43 (44,3)	34 (43)
Status bolesti - n (%)		
Primarna refraktorna bolest ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidivirajuća bolest ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Prethodna transplantacija matičnih stanica - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primarna refraktorna bolest: nikada nije došlo do morfološki potpune remisije (CR) prije ispitivanja;		
² Recidivirajuća bolest: postojao je najmanje jedan relaps prije ispitivanja		

Djelotvornost je bila ustanovljena preko mjere primarnog ishoda u vidu ukupne stope remisije (engl. *overall remission rate*, ORR), koja uključuje najbolji ukupni odgovor kao potpunu remisiju (engl. *complete remission*, CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim oporavkom krvne slike (CRi) u roku od 3 mjeseca nakon infuzije, prema procjeni Neovisnog povjerenstva za ocjenjivanje (engl. *Independent Review Committee*, IRC), kao i preko mjera sekundarnog ishoda koje uključuju trajanje remisije (engl. *duration of remission*, DOR) i udio bolesnika koji su postigli CR ili CRi uz minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) <0,01% pomoću protočne citometrije (MRD-negativan). Vidjeti Tablicu 4 za rezultate djelotvornosti iz ovog ispitivanja. ORR je bio dosljedan u svim podskupinama. Osam bolesnika (10,1%) koji su postigli CR/CRi nakon infuzije lijeka Kymriah podvrgnuto je transplantaciji krvotvornih matičnih stanica tijekom remisije, od čega je 6 bolesnika (7,6%) bilo podvrgnuto transplantaciji unutar prvih 6 mjeseci od infuzije tijekom remisije. Kymriah je primijenjen u kvalificiranom centru za liječenje lijekom Kymriah u bolničkom i u ambulantnom okruženju.

Tablica 4 Ispitivanje B2202: Rezultati za djelotvornost u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s recidivirajućom/refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) B-stanica

Mjera primarnog ishoda	Uključeni bolesnici N=97	Infundirani bolesnici N=79
Ukupna stopa remisije (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)
Ključna mjera sekundarnog ishoda	N=97	N=79
CR ili CRi s MRD negativnom koštanoj srži ^{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
Trajanje remisije (DOR)⁷	N=65	N=65
% vjerojatnosti izostanka događaja u 12. mjesecu	66,3	66,3
% vjerojatnosti izostanka događaja u 18. mjesecu	66,3	66,3
Medijan (mjeseci) (95% CI)	Nije postignut (20,0; NE ⁹)	Nije postignut (20,0; NE)
Druga mjera sekundarnog ishoda	N=97	N=79
Ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i>, OS)⁸		
% vjerojatnosti preživljenja u 12. mjesecu	69,8	76,4
% vjerojatnosti preživljenja u 24. mjesecu	56,9	66,3
Medijan (mjeseci) (95% CI)	Nije postignut (19,4; NE)	Nije postignut (28,2; NE)
¹	Zahtijeva da se status remisije održava najmanje 28 dana bez kliničkih dokaza relapsa.	
²	Nominalna jednostrana egzaktna p-vrijednost temeljena na H0: ORR ≤20% u odnosu na Ha: ORR >20%	
³	CR (potpuna remisija) bio je definiran kao <5% blasta u koštanoj srži, cirkulirajući blasti u krvi trebaju biti <1%, bez dokaza ekstramedularne bolesti i potpuni oporavak periferne krvne slike (trombociti >100 000/μL i apsolutni broj neutrofila [ABN] >1000/μL) bez transfuzije krvi.	
⁴	CRi (potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike) bio je definiran kao <5% blasta u koštanoj srži, cirkulirajući blasti u krvi trebaju biti <1%, bez dokaza ekstramedularne bolesti te bez potpunog oporavka periferne krvne slike s transfuzijom ili bez nje.	
⁵	MRD (minimalna rezidualna bolest) negativan bilo je definirano kao MRD pomoću protočne citometrije <0,01%.	
⁶	Nominalna jednostrana egzaktna p-vrijednost temeljena na H0: stopa MRD negativne remisije ≤15% u odnosu na Ha: >15%.	
⁷	DOR je bio definiran kao vrijeme od nastupa odgovora CR ili CRi do relapsa ili smrti zbog osnovne indikacije, što god se dogodi prije (N=65).	
⁸	OS je bio definiran kao vrijeme od datuma infuzije lijeka Kymriah do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka za infundirane bolesnike te od datuma uključanja do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka za uključene bolesnike.	
⁹	Ne može se procijeniti (engl. <i>not estimable</i> , NE)	

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL) bila je ocijenjena pomoću upitnika PedsQL i EQ-5D koje su popunjavali bolesnici u dobi od 8 i više godina (n=61). Među bolesnicima s odgovorom (n=51), srednja vrijednost (SD) promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata za PedsQL bila je 13,1 (13,45) u 3. mjesecu, 15,4 (16,81) u 6. mjesecu i 25,0 (19,09) u 12. mjesecu, a srednja vrijednost (SD) promjene u odnosu na početnu vrijednost rezultata za EQ-5D VAS bila je 16,0 (16,45) u 3. mjesecu, 15,3 (18,33) u 6. mjesecu i 21,7 (17,14) u 12. mjesecu, što ukazuje na ukupno klinički značajno poboljšanje HRQoL-a nakon infuzije lijeka Kymriah.

Potporno ispitivanje B2205J (ENSIGN) bilo je multicentrično ispitivanje faze II s jednom skupinom u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s t/r B-staničnim ALL-om. Ispitivanje je imalo sličan dizajn i uključivalo je usporedive populacije bolesnika kao i pivotalno ispitivanje B2202. Glavna razlika između ta dva ispitivanja bila je definicija mjere primarnog ishoda djelotvornosti ORR, koji je u ispitivanju B2205J bio određivan unutar 6 mjeseci od infuzije lijeka Kymriah, a u pivotalnom ispitivanju unutar 3 mjeseca. Od 75 uključenih bolesnika, 64 je primilo infuziju lijeka Kymriah; za 5 bolesnika (6,7%) lijek Kymriah se nije mogao proizvesti, a 6 bolesnika (8,0%) je umrlo dok je čekalo proizvodnju lijeka Kymriah u kliničkom ispitivanju. Medijan trajanja praćenja tijekom ispitivanja, definiran kao vrijeme od infuzije lijeka Kymriah do datuma završetka ili prekida praćenja prije isključnog datuma za podatke za završne analize, bio je 12,2 mjeseca (raspon: 0,4-49,3). Medijan vremena od infuzije lijeka Kymriah do isključnog datuma za podatke bio je 31,7 mjeseci (raspon: 17,6-56,0).

Među infundiranim bolesnicima, medijan dobi bio je 12,5 godina (raspon: 3 do 25), 34 (53,1%) je bilo ženskog spola, a 30 (46,9%) muškog spola, 10,9% je imalo primarnu refraktornu bolest, 89,1% je imalo recidiv bolesti, a 43,8% bolesnika imalo je barem jednu prethodnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Početne karakteristike bolesti bile su slične u uključenih bolesnika s obzirom na dob (medijan dobi 13,0 godina, raspon: 3 do 25), spol (46,7% ženski i 53,3% muški spol), primarnu refraktornost (10,7%) i anamnezu prethodne transplantacije (42,7%). Većina infundiranih bolesnika (57/64, 89,1%) primila je kemoterapiju premošćenja dok su čekali na lijek Kymriah. Ukupno je 60 od 64 bolesnika (93,8%) koji su primili infuziju lijeka Kymriah ujedno primilo kemoterapiju za limfocitnu depleciju nakon uključivanja, a prije infuzije jednokratne doze lijeka Kymriah.

Djelotvornost je bila ustanovljena pomoću mjere primarnog ishoda u vidu ORR-a, koja je uključivala najbolji ukupni odgovor kao CR ili CRi koji su održani najmanje 28 dana unutar 6 mjeseci od infuzije, utvrđeno procjenom IRC-a, te pomoću mjera sekundarnih ishoda koje su uključivale DOR, udio bolesnika koji je postigao CR ili CRi uz MRD-negativni status bolesti, i OS. Među infundiranim bolesnicima, ORR je bio dokazan u 45 bolesnika (70,3%; 59,4% CR i 10,9% CRi). CR/CRi uz MRD-negativnu koštanu srž bio je prijavljen u 43 bolesnika (67,2%). Medijan DOR-a nije bio postignut, a vjerojatnost izostanka događaja u 12. mjesecu bila je 70,5%. Vjerojatnost preživljenja u 24. mjesecu bila je 54,7%, a medijan OS-a bio je procijenjen na 29,9 mjeseci (95% CI: 15,1; 42,4). Rezultati OS-a su potvrđeni u ažuriranim analizama OS-a (tj. medijan OS-a bio je 29,9 mjeseci [95% CI: 15,2; NE] uz vjerojatnost preživljenja od 57,6% u 24. mjesecu; medijan praćenja za OS iznosio je 25,9 mjeseci) koje su uključivale bolesnike koji su prešli u odvojeno ispitivanje dugoročnog praćenja. Sedam bolesnika (10,9%) koji su postigli CR/CRi nakon infuzije lijeka Kymriah podvrgnuto je transplantaciji krvotvornih matičnih stanica dok su bili u remisiji tijekom ispitivanja, od čega je 5 bolesnika (7,8%) bilo podvrgnuto transplantaciji unutar prvih 6 mjeseci od infuzije. Rezultati djelotvornosti prijavljeni za uključene bolesnike (n=75) potvrdili su ORR od 60,0% (50,7% CR i 9,3% CRi; 57,3% uz MRD-negativnu koštanu srž). Prijavljeno ukupno preživljenje u uključenoj populaciji je u skladu s infundiranom populacijom.

Posebne populacije

Nisu bile uočene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti između različitih dobnih podskupina.

Bolesnici s aktivnom leukemijom SŽS-a

Od četvero bolesnika s aktivnom leukemijom SŽS-a (tj. SŽS-3) uključenih u ispitivanje B2101J, u troje se razvio sindrom otpuštanja citokina (2.-4. stupnja) i prolazni neurološki poremećaji (1.-3. stupnja) koji su se povukli u roku od 1-3 mjeseca od infuzije. Jedan je bolesnik umro zbog progresije bolesti, a preostala tri bolesnika postigla su CR ili CRi i ostala živa 1,5-2 godine nakon infuzije.

Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL)

Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom Kymriah u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) koji su primili ≥ 2 linije kemoterapije, uključujući rituksimab i antraciklin, ili imali relaps nakon autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica bile su ocijenjene u otvorenom, pivotalnom ispitivanju s jednom skupinom. Bolesnici s B-velikostaničnim limfomom bogatim T-stanicama/histiocitima (engl. *T-cell rich/histiocyte rich large B-cell lymphoma*, THRBCL), primarnim kutanim B-velikostaničnim limfomom, primarnim medijastinalnim B-staničnim limfomom (PMBCL), EBV-pozitivnim DLBCL-om starijih osoba, Richterovom transformacijom te Burkittovim limfomom nisu bili uključeni u ispitivanje C2201.

Pivotalno ispitivanje C2201 (JULIET) multicentrično je ispitivanje faze II s jednom skupinom u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim DLBCL-om. Od 167 uključenih bolesnika, 115 bolesnika primilo je infuziju lijeka Kymriah. Otprilike 31% bolesnika prekinulo je ispitivanje prije infuzije lijeka Kymriah. Za 13 bolesnika (8%) nije bilo moguće proizvesti lijek Kymriah. Ostali razlozi za prekid prije infuzije lijeka Kymriah uključivali su smrt (n=16; 10%), liječnikovu odluku/progresiju primarne bolesti (n=16; 10%), bolesnikovu odluku (n=2; 1%), odstupanje od protokola (n=1; 1%) ili štetne događaje (n=4; 2%) dok su čekali da se proizvede Kymriah u kliničkom ispitivanju. Medijan trajanja praćenja tijekom ispitivanja, definiran kao vrijeme od infuzije lijeka Kymriah do datuma završetka ili prekida praćenja prije isključnog datuma za podatke, bio je 7,7 mjeseci (raspon: 0,4-50,0). Medijan vremena od infuzije lijeka Kymriah do isključnog datuma za podatke bio je 40,3 mjeseca (raspon: 24,0-52,6). Ispitivanje je i dalje u tijeku.

Ključne informacije s početka ispitivanja za uključene i infundirane bolesnike su prikazane u Tablici 5. Svim je bolesnicima ishodišni pripravak dobiven leukaferozom prikupljen i krioprezerviran prije ili tijekom uključivanja u ispitivanje. Većina bolesnika (103/115, 90%) je za stabilizaciju bolesti primila terapiju premošćenja (engl. *bridging therapy*). Vrsta i trajanje terapije premošćenja bili su prepušteni odluci liječnika. 107/115 bolesnika (93%) primilo je kemoterapiju za limfocitnu depleciju prije infuzije lijeka Kymriah. Kymriah je primijenjen u jednokratnoj dozi ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica) kao intravenska infuzija u kvalificiranom centru za liječenje lijekom Kymriah u bolničkom i u ambulantnom okruženju.

Tablica 5 Ispitivanje C2201: Informacije s početka ispitivanja o uključenoj i infundiranoj populaciji bolesnika

	Uključeni N=167 n (%)	Infundirani N=115 n (%)
Dob (godine)		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	56 (12,9)	54 (13,1)
Medijan (minimum – maksimum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Dobna kategorija (godine) - n (%)		
<65 godina	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 godina	47 (28,1)	26 (22,6)
Spol - n (%)		
Muški	105 (62,9)	71 (61,7)
Ženski	62 (37,1)	44 (38,3)
Prehodna transplantacija krvotvornih matičnih stanica - n (%)		
Ne	93 (55,7)	59 (51,3)
Da	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadij bolesti III/IV prilikom uključivanja u ispitivanje - n (%)		
Ne	36 (21,6)	27 (23,5)
Da	131 (78,4)	88 (76,5)
Broj prehodnih linija antineoplastične terapije – 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)
Status bolesti – n (%)		
Refraktorna na zadnju liniju terapije	98 (58,7)	63 (54,8)
Relaps na zadnju liniju terapije	69 (41,3)	52 (45,2)

Djelotvornost lijeka Kymriah ocjenjivala se pomoću mjere primarnog ishoda u vidu najbolje ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), koja uključuje potpuni odgovor (CR) i djelomični odgovor (PR) prema procjeni Neovisnog povjerenstva za ocjenjivanje (IRC), kao i pomoću mjera sekundarnog ishoda koje uključuju trajanje odgovora (Tablica 6).

Tablica 6 Ispitivanje C2201: Rezultati za djelotvornost u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije

	Uključeni bolesnici N=167	Infundirani bolesnici N=115
Mjera primarnog ishoda¹	N=147	N=99
Ukupna stopa odgovora (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)
Odgovor u 3. mjesecu	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Odgovor u 6. mjesecu	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Trajanje odgovora (DOR)³	N=54	N=54
Medijan (mjeseci) (95% CI)	Nije postignut (10,0; NE ⁵)	Nije postignut (10,0; NE ⁵)
% vjerojatnosti izostanka relapsa u 12. mjesecu	63,4	63,4
% vjerojatnosti izostanka relapsa u 18. mjesecu	63,4	63,4
% vjerojatnosti izostanka relapsa u 24. mjesecu	60,8	60,8
% vjerojatnosti izostanka relapsa u 30. mjesecu	60,8	60,8
Ostale mjere sekundarnog ishoda	N=167	N=115
Ukupno preživljenje (OS) ⁴		
% vjerojatnosti preživljenja u 12. mjesecu	41,0	48,2
% vjerojatnosti preživljenja u 24. mjesecu	33,3	40,4
% vjerojatnosti preživljenja u 36. mjesecu	29,0	36,2
Medijan (mjeseci) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Mjera primarnog ishoda analizirana je na svim bolesnicima čiji je lijek Kymriah bio proizveden u Novartisovom proizvodnom mjestu u SAD-u.	
²	ORR je udio bolesnika s najboljim ukupnim odgovorom (engl. <i>best overall response</i> , BOR) koji je bio potpuni odgovor (CR) ili djelomični odgovor (PR) na temelju Lugano kriterija za odgovor (Cheson 2014); neinfundiranim bolesnicima dodijeljeno je BOR=Nepoznato (tj. bolesnici bez odgovora).	
³	DOR je bio definiran kao vrijeme od postignuća CR-a ili PR-a do recidiva ili smrti zbog DLBCL-a, što god je bilo prvo.	
⁴	OS je bio definiran kao vrijeme od datuma infuzije lijeka Kymriah do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka (N=115) te vrijeme od datuma uključivanja do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka za uključene bolesnike (N=167).	
⁵	Ne može se procijeniti (NE).	

Među 41 bolesnikom koji je postigao CR, 16 bolesnika početno je imalo djelomičan odgovor (PR) koji se poboljšao na CR tijekom vremena; većina bolesnika (13/16) postigla je promjenu iz PR-a u CR unutar 6 mjeseci nakon infuzije tisagenlekleucela. ORR bio je dosljedan u svim podskupinama.

Folikularni limfom (FL)

Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom Kymriah u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) folikularnim limfomom (FL) bile su ocijenjene u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze II s jednom skupinom (E2202, N=97).

Pivotalno ispitivanje E2202 (ELARA) uključivalo je bolesnike koji su bili refraktorni ili u recidivu u roku od 6 mjeseci nakon dovršetka druge ili kasnije linije sistemske terapije (uključujući anti-CD20 protutijelo i alkilirajući lijek), koji su recidivirali tijekom ili u roku od 6 mjeseci nakon dovršetka terapije održavanja anti-CD20 protutijelom nakon najmanje dvije linije terapije ili koji su recidivirali nakon autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS). Ispitivanje je isključivalo bolesnike s aktivnim ili ozbiljnim infekcijama, transformiranim limfomom ili drugim agresivnim limfomima, uključujući bolesnike s FL-om stupnja 3b, one koji su primili prethodni alogeni TKMS ili koji su imali bolest s aktivnom zahvaćenošću SŽS-a.

Od 98 bolesnika koji su bili uključeni i podvrgnuti leukaferezi, 97 bolesnika primilo je infuziju lijeka Kymriah. Jedan je bolesnik postigao potpuni odgovor prije infuzije, koji je bio pripisan prethodnoj zadnjoj liniji terapije i naknadno je prekinuo ispitivanje zbog liječnikove odluke prije infuzije. Svim je bolesnicima prikupljen i krioprezerviran pripravak dobiven leukaferezom prije ili tijekom uključivanja u ispitivanje. Lijek Kymriah bio je isporučen za sve uključene bolesnike. Medijan trajanja praćenja tijekom ispitivanja, definiran kao vrijeme od infuzije lijeka Kymriah do datuma završetka ili prekida praćenja prije isključnog datuma za podatke, bio je 18,6 mjeseci (raspon: 1,8-29,9). Medijan vremena od infuzije lijeka Kymriah do isključnog datuma za podatke bio je 20,8 mjeseci (raspon: 14,4-29,9). Ispitivanje je i dalje u tijeku.

Od 97 bolesnika koji su primili infuziju lijeka Kymriah, 94 bolesnika imalo je mjerljivu bolest na početku prema Neovisnom povjerenstvu za ocjenjivanje (engl. *Independent Review Committee*, IRC) i uključeno je u skup za analizu djelotvornosti (engl. *efficacy analysis set*, EAS).

Ključne informacije s početka ispitivanja za uključenu skupinu i EAS skupinu prikazane su u Tablici 7. Otprilike polovica bolesnika (44/94; 47%) primala je terapiju premošćenja radi stabilizacije bolesti između leukafereze i primjene lijeka Kymriah, a svi su bolesnici primili kemoterapiju za limfocitnu depleciju. Za sve bolesnike koji su primili infuziju, lijek Kymriah bio je primijenjen kao intravenska infuzija u jednokratnoj dozi u kvalificiranom centru za liječenje u bolničkom ili ambulantnom (18%) okruženju.

Tablica 7 Ispitivanje E2202: Informacije s početka ispitivanja o uključenoj i EAS populaciji bolesnika

	Uključeni N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Dob (godine)		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Medijan (minimum – maksimum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Dobna kategorija (godine) – n (%)		
<65 godina	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 godina	24 (24,5)	24 (25,5)
Spol – n (%)		
Muški	65 (66,3)	64 (68,1)
Ženski	33 (33,7)	30 (31,9)
Stadij bolesti III/IV prilikom uključivanja u ispitivanje – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Visok FLIPI rezultat¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Bolest velike tumorske mase na početku² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Broj prethodnih linija antineoplastične terapije – 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)
Medijan (minimum – maksimum)	4,0 (2,0 - 13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Status bolesti – n (%)		
Refraktorna na zadnju liniju terapije	76 (77,6)	74 (78,7)
Relaps na zadnju liniju terapije	17 (17,3)	17 (18,1)
Dvostruko refraktorna³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progresija bolesti unutar 24 mjeseca (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Prethodna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Prethodni PI3K inhibitor – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Infundirani bolesnici koji su imali mjerljivu bolest na početku prema Neovisnom povjerenstvu za ocjenjivanje (IRC) i uključeni su u skup za analizu djelotvornosti.</p> <p>¹ FLIPI uključuje 5 označenih prognostičkih čimbenika; FLIPI = zbroj (gdje je prognostički čimbenik = ‘Da’); niski: 0-1 ispunjenih kriterija, srednji: 2 ispunjena kriterija; visoki: 3 ili više ispunjenih kriterija.</p> <p>² Bolest velike tumorske mase definirana prema IRC-u kao snimka koja pokazuje bilo kakvu tumorsku masu promjera >7 cm u čvoru ili izvan čvora ili zahvaćenost najmanje 3 čvora, svaki promjera >3 cm.</p> <p>³ Dvostruko refraktorna se definira kao bolesnici koji nisu imali odgovor ili su recidivirali unutar 6 mjeseci nakon terapije anti-CD20 i alkilirajućim lijekovima u bilo kojem režimu.</p> <p>⁴ POD24: ispitanici s primarno refraktornom bolešću ili kod kojih dođe do progresije bolesti unutar 24 mjeseca od početka prve linije liječenja koja sadrži anti-CD20 monoklonsko protutijelo.</p>		

Djelotvornost se ocjenjivala putem mjere primarnog ishoda u vidu stope potpunog odgovora (engl. *complete response rate*, CRR), zabilježene od infuzije do progresivne bolesti ili do početka nove terapije. CRR je odredio IRC na temelju Lugano klasifikacijskih kriterija (Cheson 2014). Mjere sekundarnog ishoda uključivale su ukupnu stopu odgovora (ORR), trajanje odgovora (DOR), preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS), ukupno preživljenje (OS). Medijan vremena od uključivanja do infuzije bio je 46 dana (raspon: 23 do 127). Prva procjena bolesti bila je planirana 3 mjeseca nakon infuzije.

Tablica 8 Ispitivanje E2202: Rezultati za djelotvornost u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija terapije

	Uključeni bolesnici N=98	EAS bolesnici* N=94
Stopa potpunog odgovora (CRR)¹, prema IRC-u n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,9; 78,1)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
Ukupna stopa odgovora (ORR)², prema IRC-u n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Trajanje odgovora (DOR)³, prema IRC-u	N=84	N=81
Medijan (mjeseci) (95% CI)	NP (20,9, NP)	NP (15,6; NP)
% vjerojatnosti izostanka događaja nakon 9 mjeseci (95% CI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI=interval pouzdanosti, NP=ne može se procijeniti * Infundirani bolesnici koji su imali mjerljivu bolest na početku prema Neovisnom povjerenstvu za ocjenjivanje (IRC) i uključeni su u skupinu za analizu djelotvornosti. ¹ Mjera primarnog ishoda bio je CRR prema IRC-u na temelju Lugano kriterija za odgovore (Cheson 2014) i definiran je kao udio bolesnika s potpunim odgovorom (CR) kao najboljim ukupnim odgovorom (engl. <i>best overall response</i> , BOR). Neinfundirani bolesnik vodi se kao bolesnik bez odgovora. ² ORR je bio definiran kao udio bolesnika s CR-om ili djelomičnim odgovorom (PR) kao BOR-om. Neinfundirani bolesnik vodi se kao bolesnik bez odgovora. ³ DOR je bio definiran kao vrijeme od postizanja CR-a ili PR-a do recidiva ili smrti zbog FL-a, što god se dogodi prije.		

Svi bolesnici s odgovorom postigli su svoj prvi odgovor (CR ili PR) kod prve procjene bolesti obavljene nakon infuzije, nakon 3 mjeseca. Od 65 bolesnika koji su s vremenom postigli CR, 15 bolesnika (16%) prvobitno je imalo PR. Većina je bolesnika prešla s PR-a na CR u roku od 6 mjeseci nakon infuzije. Nijedan bolesnik koji je primio infuziju lijeka Kymriah nije išao na transplantaciju dok je imao odgovor (CR ili PR).

Vjerojatnost da će bolesnik zadržati odgovor (DOR) ≥ 9 mjeseci bila je 76% (95% CI: 64,9; 84,3), dok je vjerojatnost da bolesnik koji je postigao CR i dalje ima odgovor ≥ 9 mjeseci bila 87% (95% CI: 75,6; 93,3).

Analize podskupina pokazale su općenito dosljedan CRR u svim podskupinama, uključujući sljedeće prognostičke podskupine visokog rizika: visok FLIPI rezultat (CRR od 63%), prethodni TKMS (CRR od 66%), POD24 (CRR od 59%) i dvostruka refraktornost (CRR od 66%).

U odraslih bolesnika s DLBCL-om (ispitivanje C2201), tisagenlekleucel je bio dokazan u razdoblju do 3 godine u perifernoj krvi te do 9. mjeseca u koštanoj srži bolesnika s potpunim odgovorom. Raspodjela lijeka između krvi i koštane srži bila je takva da je 28. dan od primitka terapije u koštanoj srži bilo gotovo 70% one količine lijeka koja je pronađena u krvi, a nakon 3 mjeseca količina lijeka u koštanoj srži odgovarala je 50% one količine koja je pronađena u krvi, što je vrijedilo i za bolesnike s odgovorom i one bez odgovora.

U odraslih bolesnika s FL-om (ispitivanje E2202), tisagenlekleucel je bio dokazan u razdoblju do 18 mjeseci u perifernoj krvi te do 3. mjeseca u koštanoj srži bolesnika s potpunim odgovorom. Raspodjela lijeka između krvi i koštane srži bila je takva da je 3 mjeseca od primitka terapije u koštanoj srži bilo gotovo 54% one količine lijeka koja je pronađena u krvi, što je vrijedilo i za bolesnike s odgovorom i one bez odgovora.

Eliminacija

Profil eliminacije lijeka Kymriah uključuje bieksponecijalno opadanje u perifernoj krvi i koštanoj srži.

Linearnost/nelinearnost

Nema očitog odnosa između doze i AUC_{0-28d} ili C_{max} .

Posebne populacije

Starije osobe

Raspršeni grafikoni parametara kinetike stanica u odnosu na dob (22 do 76 godina u bolesnika s DLBCL-om i 29 do 73 godine u bolesnika s FL-om) nisu otkrili nikakav relevantan odnos između parametara kinetike stanica (AUC_{0-28d} i C_{max}) i dobi.

Spol

Spol nije utvrđen kao značajna karakteristika koja utječe na ekspanziju tisagenlekleucela kod bolesnika s ALL-om B-stanica, DLBCL-om i FL-om. U ispitivanju B2202, bilo je 43% bolesnica i 57% bolesnika, u ispitivanju C2201 38% bolesnica i 62% bolesnika, a u ispitivanju E2202 34% bolesnica i 66% bolesnika koji su primili lijek Kymriah. Nadalje, u ispitivanju E2202 pokazalo se da su geometrijske srednje vrijednosti parametara izloženosti (C_{max} i AUC_{0-28d}) 111%, odnosno 106%, više u bolesnica u usporedbi s bolesnicima. No teško je tumačiti ekspanziju u odnosu na spol zbog preklapajućih raspona i visoke varijabilnosti između ispitanika.

Rasa/etničko podrijetlo

Postoje ograničeni dokazi da rasa/etničko podrijetlo utječu na ekspanziju lijeka Kymriah u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om, DLBCL-om i FL-om. U ispitivanju B2202 bilo je 73,4% bijelaca, 12,7% Azijata i 13,9% bolesnika drugih etničkih skupina. U ispitivanju C2201 bilo je 85% bijelaca, 9% Azijata, 4% crnaca ili Afroamerikanaca te 3 bolesnika (3%) nepoznate rase. U ispitivanju E2202 bilo je 75% bijelaca, 13% Azijata, 1% crnaca ili Afroamerikanaca te 10% nepoznate rase.

Tjelesna težina

U bolesnika s ALL-om, DLBCL-om i FL-om, u svim rasponima težine (ALL: 14,4 do 137 kg; DLBCL: 38,4 do 186,7 kg; FL: 44,3 do 127,7 kg), raspršeni grafikoni qPCR parametara kinetike stanica u odnosu na težinu nisu otkrili nikakav očigledan odnos između parametara kinetike stanica i težine.

Prethodna transplantacija

Prethodna transplantacija nije utjecala na ekspanziju/perzistentnost lijeka Kymriah u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica, odraslih bolesnika s DLBCL-om ili s FL-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička procjena sigurnosti lijeka Kymriah bavila se sigurnosnim pitanjima potencijalnog nekontroliranog staničnog rasta transduciranih T-stanica *in vitro* i *in vivo* kao i toksičnošću povezanom s dozom, biodistribucijom i perzistentnošću. Takvi rizici nisu utvrđeni u ovim ispitivanjima.

Kancerogenost i mutagenost

Testovi genotoksičnosti i ispitivanja kancerogenosti na glodavcima nisu prikladni da bi se procijenio rizik insercijske mutageneze za genski modificirane stanične terapije. Nisu dostupni prikladni alternativni životinjski modeli.

In vitro ispitivanja ekspanzije s CAR-pozitivnim T-stanicama (Kymriah) od zdravih davatelja i bolesnika nisu pokazala dokaze transformacije i/ili imortalizacije T-stanica. *In vivo* ispitivanja kod imunokompromitiranih miševa nisu pokazala znakove poremećenog staničnog rasta ili znakove ekspanzije klonalnih stanica u razdoblju do 7 mjeseci, što predstavlja najduže značajno razdoblje promatranja za imunokompromitirane mišje modele. Analiza mjesta genomske insercije lentivirusnog vektora provedena je na serijama lijeka Kymriah od 14 pojedinačnih davatelja (12 bolesnika i 2 zdrava dobrovoljca). Nije bilo dokaza preferencijalne integracije blizu relevantnih gena ili preferencijalnog prerastanja stanica koje nose relevantna mjesta integracije.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena neklinička ispitivanja reproduktivne sigurnosti zato što nije dostupan prikladan životinjski model.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Ispitivanja juvenilne toksičnosti nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glukoza
natrijev klorid
otopina ljudskog albumina
dekstran 40 za injekciju
dimetilsulfoksid
natrijev glukonat
natrijev acetat
kalijev klorid
magnezijev klorid
natrijev N-acetiltriptofanat
natrijev kaprilat
aluminij
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

9 mjeseci.

Lijek je potrebno odmah primijeniti nakon odmrzavanja. Nakon odmrzavanja, lijek se mora držati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) i infundirati u roku od 30 minuta kako bi se održala maksimalna vijabilnost lijeka, uključujući i moguće prekide tijekom infuzije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i transportirati na temperaturi ispod -120°C, npr. u spremniku za kriogeno čuvanje u plinovitoj fazi tekućeg dušika.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Vrećica za infuziju od etilenvinilacetata (EVA), s cijevi od polivinilklorida (PVC) i priključkom s plastičnom luer iglom zatvorenim *luer-lock* poklopcem, koja sadrži 10-30 mL (vrećice od 50 mL) ili 30-50 mL (vrećice od 250 mL) disperzije stanica.

Svaka vrećica za infuziju spremljena je u sloj sekundarnog pakiranja.

Jedna pojedinačna doza liječenja sastoji se od 1 ili više vrećica za infuziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pregled i odmrzavanje vrećice (vrećica) za infuziju

Ne odmrzavajte lijek dok nije spreman za uporabu.

Vrećica za infuziju treba se staviti u drugu, sterilnu vrećicu za vrijeme odmrzavanja kako bi se ulazi u vrećicu zaštitili od kontaminacije te kako bi se izbjeglo curenje u malo vjerojatnom slučaju da vrećica propušta. Kymriah se mora odmrzavati na 37°C u vodenoj kupelji ili postupkom suhog odmrzavanja sve dok više nema vidljivog leda u vrećici za infuziju. Vrećicu treba odmah ukloniti iz uređaja za odmrzavanje te se mora držati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) do infundiranja. Ako bolesnik prima više od jedne vrećice za infuziju za dozu liječenja, sljedeća se vrećica smije odmrznuti tek nakon što se infundira sadržaj prethodne vrećice.

Lijekom Kymriah se ne smije manipulirati. Primjerice, Kymriah se ne smije ispirati (centrifugirati i ponovno suspendirati u novom mediju) prije infuzije.

Vrećicu (vrećice) za infuziju potrebno je pregledati zbog mogućih oštećenja ili puknuća prije odmrzavanja. Ako vrećica za infuziju izgleda kao da je oštećena ili da curi, ne smije se infundirati, već se mora zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje biološkim otpadom (vidjeti dio 4.2).

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prilikom transporta i zbrinjavanja lijeka

Kymriah je potrebno prenositi unutar objekta u zatvorenim spremnicima otpornim na lomove i curenje.

Kymriah sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice. Kada je riječ o neiskorištenom lijeku ili otpadnom materijalu, potrebno je slijediti nacionalne smjernice za rukovanje biološkim otpadom. Sa svim materijalom koji je bio u doticaju s lijekom Kymriah (kruti i tekući otpad) potrebno je rukovati te ga zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje biološkim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1297/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstrasse 1
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1
D-04103 Leipzig
Njemačka

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Sjedinjene Američke Države

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

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- ### • Dodatne mjere minimizacije rizika

Ključni elementi:

Dostupnost tocilizumaba i kvalifikacija centra za liječenje

Nositelj odobrenja će osigurati da su bolnice i njihovi povezani centri koji primjenjuju lijek KYMRIAHA kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije na način da:

- u centru za liječenje osigura neposrednu dostupnost jedne doze tocilizumaba po bolesniku prije infuzije lijeka KYMRIAHA. Centar za liječenje mora imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, nositelj odobrenja će osigurati da su odgovarajuće zamjenske mjere za liječenje CRS-a, umjesto tocilizumaba, dostupne u centru za liječenje.
- osigura da su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili edukacijski program.

Edukacijski program

Prije stavljanja lijeka KYMRIAHA u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskih materijala s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je KYMRIAHA u prometu, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati lijek KYMRIAHA dobiju dokument sa smjernicama kako bi se:

- olakšalo prepoznavanje sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- olakšalo zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- osiguralo odgovarajuće praćenje sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- olakšalo davanje svih relevantnih informacija bolesnicima
- osiguralo da se nuspojave primjereno i pravilno prijave
- osiguralo da se daju detaljne upute o postupku odmrzavanja
- prije liječenja bolesnika, u bolničkom centru osigurala dostupnost tocilizumaba za svakog bolesnika; u iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, u bolničkom centru osigurala dostupnost odgovarajućih zamjenskih mjera za liječenje CRS-a.

Edukacijski program za bolesnike

Za informiranje i pružanje objašnjenja bolesnicima o:

- rizicima od sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava povezanim s lijekom KYMRIAHA
- potrebi prijavljivanja simptoma svome liječniku bez odgađanja
- potrebi da ostanu u blizini bolnice u kojoj su primili lijek KYMRIAHA tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka
- potrebi da uvijek sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): kako bi se dodatno okarakterizirala sigurnost – uključujući dugoročnu sigurnost – primjene lijeka Kymriah, podnositelj zahtjeva treba provesti i predati rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra bolesti u bolesnika s ALL-om i DLBCL-om.	Ažurirana izvješća: Godišnja ažurirana izvješća o sigurnosti i 5-godišnje privremeno izvješće Završno izvješće o rezultatima ispitivanja: prosinac 2038.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno ocijenile djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Kymriah u bolesnika s ALL-om mlađih od 3 godine, podnositelj zahtjeva treba provesti i predati rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra bolesti u bolesnika s ALL-om.	Ažurirana izvješća: Uključena u sklopu godišnjih izvješća neintervencijskog PASS-a Završno izvješće: prosinac 2023.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno ocijenila djelotvornost lijeka Kymriah u bolesnika s recidivirajućim/refraktornim DLBCL-om, podnositelj zahtjeva treba provesti i predati rezultate prospektivnog opservacijskog ispitivanja u bolesnika s r/r DLBCL-om na temelju podataka iz registra s mjerama ishoda u pogledu djelotvornosti u skladu s ispitivanjem C2201, uključujući pojedinosti o vremenu potrebnom za proizvodnju (tj. vremenu od zadnjeg relapsa ili potvrđenog refraktornog statusa, vremenu od odluke o liječenju i vremenu od leukafereze do infuzije).	Lipanj 2022.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno okarakterizirale dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Kymriah kod recidivirajućeg/refraktornog DLBCL-a, podnositelj zahtjeva treba predati završno izvješće o kliničkom ispitivanju koje uključuje 5 godina kontrolnog praćenja iz ispitivanja C2201.	Završno izvješće o kliničkom ispitivanju: kolovoz 2023.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno okarakterizirale dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Kymriah kod recidivirajućeg/refraktornog DLBCL-a, podnositelj zahtjeva treba predati rezultate ispitivanja CCTL019H2301 – otvorenog ispitivanja faze III u kojem se ispituje Kymriah u odnosu na standardnu skrb u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim agresivnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom.	Lipanj 2022.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA VREĆICE ZA INFUZIJU

1. NAZIV LIJEKA

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ stanica disperzija za infuziju
tisagenlekleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne humane T-stanice genetički modificirane *ex vivo* koristeći lentivirusni vektor koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR).
Sadrži $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: glukozu, natrijev klorid, otopinu ljudskog albumina, dekstran 40 za injekciju, dimetilsulfoksid, natrijev glukonat, natrijev acetat, kalijev klorid, magnezijev klorid, natrijev N-acetiltriptofanat, natrijev kaprilat, aluminij, vodu za injekcije. Vidjeti uputu za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju
10 mL – 50 mL po vrećici.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski
Ne koristiti filter za leukocitnu depleciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i transportirati ispod -120°C; ne odmrzavati lijek prije vremena uporabe.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Sadrži genetički modificirane stanice.
Zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje biološkim otpadom.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Ime i prezime:
Datum rođenja: {DD.MM.GGGG}
ID afereze/DIN:
Serija:
Vrećica x

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili njegovatelja

Kymriah 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ stanica disperzija za infuziju tisagenlekleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi (ili Vaše dijete) primite ovaj lijek jer sadrži važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Vaš liječnik dat će Vam karticu s upozorenjima za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek pokažite karticu s upozorenjima za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama ili Vašemu djetetu – ali uputa će se obraćati samo „Vama“.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Kymriah i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Kymriah
3. Kako se daje Kymriah
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kymriah
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kymriah i za što se koristi

Što je Kymriah

Kymriah, također poznat kao tisagenlekleucel, je napravljen od nekih Vaših leukocita koji se nazivaju T-stanice. T-stanice su važne za normalno funkcioniranje Vašeg imunološkog sustava (obrambenog sustava tijela).

Kako Kymriah djeluje?

Iz Vaše krvi prikupe se T-stanice i u T-stanice se unosi novi gen kako bi one mogle ciljati stanice raka u Vašem tijelu. Kada se Kymriah infundira u Vašu krv, modificirane T-stanice pronaći će i ubiti stanice raka.

Za što se Kymriah koristi

Kymriah se koristi za liječenje:

- **Akutne limfoblastične leukemije B-stanica (ALL B-stanica)** - oblik raka koji zahvaća neke druge vrste leukocita. Lijek se može koristiti u djece i mladih odraslih osoba u dobi do i uključujući dob od 25 godina s ovim oblikom raka.
- **Difuznog B-velikostaničnog limfoma (DLBCL)** – oblik raka koji zahvaća neke vrste leukocita, uglavnom u limfnim čvorovima. Lijek se može koristiti u odraslih (u dobi od 18 ili više godina) s ovim oblikom raka.
- **Folikularnog limfoma (FL)** – oblik raka koji zahvaća neke vrste leukocita, koji se nazivaju limfociti, uglavnom u limfnim čvorovima. Lijek se može koristiti u odraslih (u dobi od 18 ili više godina) s ovim oblikom raka.

Ako imate dodatnih pitanja o tome kako Kymriah djeluje ili o tome zašto Vam je ovaj lijek propisan, upitajte svog liječnika.

2. Što morate znati prije nego primite Kymriah

Ne smijete primiti lijek Kymriah:

- ako ste alergični na neki sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, upitajte svog liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Kymriah se pripravlja od Vaših vlastitih leukocita i smije se dati samo Vama.

Prije nego Vam se da Kymriah obavijestite svog liječnika ako:

- ste bili podvrgnuti presađivanju matičnih stanica unutar zadnja 4 mjeseca. Liječnik će provjeriti imate li znakove ili simptome reakcije presatka protiv primatelja. To se događa kada presađene stanice napadnu Vaše tijelo, što uzrokuje simptome poput osipa, mučnine, povraćanja, proljeva i krvavih stolica.
- imate bilo kakvih problema s plućima, srcem ili krvnim tlakom (sniženim ili povišenim).
- primijetite da se simptomi Vašeg raka pogoršavaju. Ako imate leukemiju to može uključivati vrućicu, osjećaj slabosti, krvarenje desni, stvaranje modrica. Ako imate limfom, to može uključivati neobjašnjivu vrućicu, osjećaj slabosti, noćno znojenje, iznenadni gubitak tjelesne težine.
- imate infekciju. Infekcija će se liječiti prije infuzije lijeka Kymriah.
- ste imali hepatitis B, hepatitis C ili infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV).
- ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti (pogledajte dijelove "Trudnoća i dojenje" i "Kontracepcija za žene i muškarce" u nastavku).
- ste se cijepili u proteklih 6 tjedana ili se planirate cijepiti u sljedećih nekoliko mjeseci.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego Vam da lijek Kymriah.

Pretrage i provjere

Prije nego Vam da lijek Kymriah, Vaš će liječnik:

- provjeriti Vaša pluća, srce i krvni tlak.
- potražiti znakove infekcije; svaka infekcija liječit će se prije nego Vam se da Kymriah.
- provjeriti pogoršava li se Vaš limfom ili leukemija.
- potražiti znakove reakcije presatka protiv primatelja koja se može dogoditi nakon presađivanja.
- provjeriti krv zbog mokraćne kiseline te da se utvrdi koliko se stanica raka nalazi u Vašoj krvi. Time će se utvrditi postoji li vjerojatnost da se razvije stanje pod nazivom sindrom raspadanja (lize) tumora. Moguće je da ćete dobiti lijekove koji će Vam pomoći spriječiti to stanje.
- provjeriti imate li hepatitis B, hepatitis C ili HIV infekciju.

Nakon što ste primili lijek Kymriah

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo što od sljedećeg:

- Vrućicu, koja može biti simptom infekcije. Vaš liječnik redovito će Vam provjeravati krvnu sliku jer bi se mogao smanjiti broj krvnih stanica i drugih sastojaka krvi.
- Mjerite si temperaturu dvaput dnevno tijekom 3-4 tjedna nakon primjene lijeka Kymriah. Ako imate visoku temperaturu, odmah se obratite svome liječniku.
- Izraziti umor, slabost ili nedostatak zraka, što mogu biti simptomi nedostatka crvenih krvnih stanica.
- Krvarenje ili nastanak podljeva lakše nego inače, što mogu biti simptomi niskih razina stanica u krvi koje se nazivaju trombociti.

Lijek bi mogao utjecati na rezultate nekih vrsta testova na HIV – upitajte svog liječnika o tome.

Vaš liječnik će redovito pratiti Vaše razine krvnih stanica nakon što primite lijek Kymriah, jer može doći do sniženja broja krvnih stanica i drugih sastavnica krvi.

Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice.

Djeca i adolescenti

- Nisu provedena formalna ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine s ALL-om B-stanica.
- Kymriah se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za liječenje difuznog B-velikostaničnog limfoma i FL-a zato što se Kymriah nije proučavao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Kymriah

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste uzeli bez recepta. Razlog tome je što drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Kymriah.

Ne smijete primiti određena cjepiva koja se nazivaju živa cjepiva:

- u roku od 6 tjedana prije nego Vam se da kratki ciklus kemoterapije (pod nazivom kemoterapija za limfocitnu depleciju) da se Vaše tijelo pripremi za stanice lijeka Kymriah.
- tijekom liječenja lijekom Kymriah.
- nakon liječenja dok se imunološki sustav oporavlja.

Obratite se svom liječniku ako trebate dobiti bilo kakvo cjepivo.

Prije nego što dobijete Kymriah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate lijekove koji oslabljuju imunološki sustav kao što su kortikosteroidi, budući da bi ti lijekovi mogli ometati učinak lijeka Kymriah.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek zato što učinci lijeka Kymriah kod trudnica ili dojilja nisu poznati i mogu naštetiti Vašem nerođenom djetetu ili Vašem novorođenčetu/dojenčetu.

- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Kymriah, odmah se obratite svom liječniku.
- Dobit ćete test za trudnoću prije početka liječenja. Kymriah Vam se može dati samo ako test pokaže da niste trudni.

Kontracepcija za žene i muškarce

Razgovarajte o trudnoći sa svojim liječnikom ako ste primili lijek Kymriah.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti, upravljati strojevima ili sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju Vašu pozornost. Kymriah može izazvati probleme poput izmijenjene ili smanjene svijesti, smetenosti i epileptičkih napadaja tijekom 8 tjedana nakon primanja lijeka Kymriah.

Kymriah sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i dekstran 40.

Ovaj lijek sadrži 24,3 do 121,5 mg natrija po dozi. To odgovara 1 do 6% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu. Potrebno Vas je pažljivo promatrati tijekom primjene infuzije.

3. Kako se daje Kymriah

Lijek Kymriah će Vam uvijek dati liječnik u kvalificiranom centru za liječenje.

Kymriah sadrži ljudske krvne stanice. Vaš liječnik koji rukuje lijekom Kymriah zato će poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i naočale) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.

Davanje krvi za pripravljanje lijeka Kymriah

Kymriah se pripravlja od Vaših leukocita.

- Vaš liječnik uzet će uzorak Vaše krvi putem katetera koji se stavlja u venu (postupkom koji se zove leukafereza). Dio Vaših bijelih krvnih stanica se odvaja od Vaše krvi, a ostatak Vaše krvi se vraća u Vašu venu. Postupak prikupljanja može trajati 3 do 6 sati i možda će se trebati ponoviti.
- Vaše bijele krvne stanice se smrzavaju i šalju za pripravljanje lijeka Kymriah. Obično je potrebno otprilike 3 do 4 tjedna da se pripravi Kymriah, ali to razdoblje može varirati.
- Lijek Kymriah proizveden je posebno za Vas. Postoje situacije u kojima se lijek Kymriah ne može uspješno proizvesti i primijeniti za Vašu terapiju. U nekim slučajevima, može se pokušati drugi pokušaj proizvodnje lijeka Kymriah.

Prije nego Vam se da Kymriah, Vaš liječnik možda će Vam dati jednu vrstu terapije pod nazivom kemoterapija za limfocitnu depleciju tijekom nekoliko dana kako bi se Vaše tijelo pripremi.

Terapija za liječenje raka tijekom razdoblja pripravljanja lijeka Kymriah

Tijekom razdoblja pripravljanja lijeka Kymriah, Vaš limfom ili leukemija mogu se pogoršati te se Vaš liječnik može odlučiti za dodatno liječenje (poznato kao „terapija premošćenja“) u svrhu stabilizacije Vašeg raka zaustavljanjem stvaranja novih stanica raka. To liječenje može dovesti do nuspojava i one mogu biti teške ili opasne po život. Vaš liječnik će Vas obavijestiti o mogućim nuspojavama ovog liječenja.

Lijekovi koji se daju neposredno prije liječenja lijekom Kymriah

Tijekom 30 do 60 minuta prije nego što Vam se da Kymriah možda ćete dobiti druge lijekove. To će pomoći spriječiti reakcije na infuziju i vrućice. Ti drugi lijekovi mogu uključivati:

- paracetamol
- antihistaminik poput difenhidramina.

Kako Vam se daje Kymriah

- Vaš će liječnik provjeriti podudaraju li se identifikacijski podaci pojedinačnog bolesnika na vrećici za infuziju lijeka Kymriah s Vašima.
- Vaš liječnik dat će Vam lijek Kymriah pomoću infuzije, što znači da ćete ga dobiti kao infuziju kap po kap (drip) u venu kroz cjevčicu. To obično traje manje od sat vremena. Tijekom infuzije liječnik će provjeriti imate li poteškoća s disanjem ili omaglicu (mogući simptomi alergijske reakcije).
- Kymriah je jednokratno liječenje.

Nakon što primite lijek Kymriah

- Planirajte ostati u krugu bolnice u kojoj ste se liječili na udaljenosti od najviše 2 sata tijekom najmanje 4 tjedna nakon što primite lijek Kymriah. Vaš liječnik će preporučiti da svakodnevno dolazite u bolnicu barem 10 dana i razmotrit će trebete li ostati u bolnici prvih 10 dana nakon infuzije. To je zato da bi Vaš liječnik mogao provjeriti djeluje li Vaše liječenje te Vam pomoći u slučaju nuspojava.

Ako propustite termin, čim prije nazovite liječnika ili bolnicu da dogovorite novi termin.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete bilo koju od dolje navedenih nuspojava nakon infuzije lijeka Kymriah. One se obično javljaju u prvih 8 tjedana nakon infuzije, ali mogu se razviti i kasnije:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- visoka vrućica i zimica. To mogu biti simptomi ozbiljnog stanja pod nazivom sindrom otpuštanja citokina koji može biti opasan po život ili smrtonosan. Drugi simptomi sindroma otpuštanja citokina su otežano disanje, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak apetita, umor, bol u mišićima, bol u zglobovima, oticanje, nizak krvni tlak, brzi otkucaji srca, glavobolja, zatajenje srca, pluća i bubrega te ozljeda jetre. Ovi simptomi se gotovo uvijek pojave u prvih 14 dana nakon infuzije.
- problemi poput izmijenjenog razmišljanja ili snižene razine svijesti, gubitka kontakta sa stvarnošću, smetenosti, uznemirenosti, napadaja, teškoća u govoru i razumijevanju govora, teškoća u hodanju. To mogu biti simptomi stanja koje se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorskim stanicama (ICANS).
- osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtanje, grlobolja ili afte u ustima - mogu biti znakovi infekcije. Neke infekcije mogu biti opasne po život ili smrtonosne.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- brzo raspadanje tumorskih stanica koje uzrokuje otpuštanje njihovog sadržaja u krvotok. To može ometati funkciju raznih tjelesnih organa, osobito bubrega, srca i živčanog sustava (sindrom lize tumora).

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave navedene su u nastavku. Ako ove nuspojave postanu teške ili ozbiljne, odmah se obratite svom liječniku.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Blijeda koža, slabost, nedostatak zraka zbog niskog broja crvenih krvnih stanica ili niskog hemoglobina
- Prekomjerno ili produljeno krvarenje ili stvaranje modrica zbog niskog broja trombocita
- Vrućica s opasno niskim razinama bijelih krvnih stanica
- Povećan rizik infekcije zbog izrazito niskog broja bijelih krvnih stanica
- Učestale i ustrajne infekcije zbog snižene razine protutijela u Vašoj krvi
- Slabost, poremećaj srčanog ritma zbog izrazito niskih razina soli u krvi uključujući fosfor, kalij, magnezij
- Visoke razine jetrenih enzima ili kreatinina u krvi koje pokazuju da Vaša jetra ili bubrezi ne rade normalno
- Ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- Nedostatak zraka, otežano disanje, ubrzano disanje, tekućina u plućima
- Kašalj
- Bol u trbuhu, zatvor
- Bol u kostima i leđima
- Kožni osip
- Otečeni gležnjevi, udovi i lice

Često: *mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*

- Vrućica, malaksalost, povećana jetra, žuta boja Vaše kože i očiju, nizak broj krvnih stanica zbog snažne imunološke aktivacije
- Omaglica ili nesvjestica, navale crvenila, osip, svrbež, vrućica, nedostatak zraka ili povraćanje, bol u truhu, proljev zbog reakcije povezane s infuzijom
- Osip, mučnina, povraćanje, proljev uključujući krvave stolice (mogući simptomi reakcije presatka protiv primatelja, što se događa kada presađene stanice napadnu Vaše tijelo)
- Bol u zglobovima zbog visoke razine mokraćne kiseline
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (visoka razina: fosfora, kalija, kalcija, magnezija i natrija, enzima koji se naziva alkalna fosfataza koji pomaže otkriti bolest jetre, fibrin d-dimera, serumskog feritina; niska razina: krvnog proteina koji se naziva albumin, natrija)
- Konvulzije, napadaji (epileptički napadaji)
- Grčevi u mišićima zbog izrazito niske razine soli u krvi uključujući kalcij
- Nevoljni ili nekontrolirani pokreti
- Nevoljno drhtanje tijela, poteškoće u pisanju, poteškoće u usmenom izražavanju misli, smanjena pozornost, pospanost
- Trnci ili utrnulost, otežano kretanje zbog oštećenja živaca
- Smanjen vid
- Žeđ
- Gubitak tjelesne težine
- Bol u živcima
- Tjeskoba, razdražljivost
- Teško stanje smetenosti
- Poteškoće sa spavanjem
- Nedostatak zraka, otežano disanje prilikom ležanja, oticanje stopala ili nogu (mogući simptomi zatajivanja srca), prestanak otkucaja srca
- Oticanje i bol zbog krvnih ugrušaka
- Oticanje zbog curenja tekućina iz krvnih žila u okolno tkivo
- Povišeni krvni tlak
- Nadutost i nelagoda (nadimanje trbuha), zbog nakupljanja tekućine u truhu
- Suha usta, bol u ustima, krvarenje u ustima, upala desni
- Žuta koža i oči zbog izrazito visokih razina bilirubina u krvi
- Svrbež
- Prekomjerno znojenje, noćno znojenje
- Bolest nalik gripi
- Zatajivanje više organa

Manje često: *mogu se javiti u do 1 na 100 osoba*

- Slabost ili paraliza udova ili lica, poteškoće s govorom (mogući simptomi moždanog udara kao rezultat smanjene opskrbe krvlju)
- Topla koža ili koža koja brzo crveni
- Iskašljavanje sluzavog, a ponekad i krvavog sadržaja, vrućica, nedostatak zraka ili otežano disanje
- Poteškoće s kontroliranjem pokreta

Nepoznato: *učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*

- Otežano disanje ili omaglica (mogući simptomi alergijske reakcije)
- Slabost ili utrnulost u rukama ili nogama, pogoršanje ili gubitak vida, fiksne i iracionalne misli koje drugi ne dijele, glavobolja, narušeno pamćenje ili razmišljanje, neuobičajeno ponašanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kymriah

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici vrećice za infuziju iza oznake EXP.

Čuvati i transportirati na temperaturi ispod -120°C. Nemojte odmrzavati lijek dok nije spreman za uporabu.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je vrećica za infuziju oštećena ili curi.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane krvne stanice. Kada je riječ o neiskorištenom lijeku ili otpadnom materijalu, potrebno je slijediti nacionalne smjernice za rukovanje biološkim otpadom.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kymriah sadrži

- Djelatna tvar lijeka Kymriah je tisagenlekleucel. Svaka vrećica za infuziju lijeka Kymriah sadrži disperziju stanica tisagenlekleucela, autolognih T-stanica koje su genetički modificirane da ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice), u koncentraciji koja se može razlikovati od serije do serije. 1 ili više vrećica za infuziju sadrži ukupno $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.
- Drugi sastojci su glukoza, natrijev klorid, otopina ljudskog albumina, dekstran 40 za injekciju, dimetilsulfoksid, natrijev glukonat, natrijev acetat, kalijev klorid, magnezijev klorid, natrijev N-acetiltriptofanat, natrijev kaprilat, aluminij i voda za injekcije. Pogledajte dio 2, "Kymriah sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i dekstran 40".

Kako Kymriah izgleda i sadržaj pakiranja

Kymriah je disperzija stanica za infuziju. Dostavlja se u obliku vrećice za infuziju koja sadrži zamućenu do bistru, bezbojnu do žućkastu disperziju stanica. Svaka vrećica sadrži 10 ml do 50 ml disperzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema vrećice za infuziju

Vrijeme odmrzavanja lijeka Kymriah i davanja infuzije treba biti usklađeno. Unaprijed potvrdite vrijeme davanja infuzije te prilagodite vrijeme početka odmrzavanja tako da Kymriah bude dostupan za infuziju kad je primatelj spreman. Jednom kad se Kymriah odmrzne i postigne sobnu temperaturu (20°C-25°C), trebao bi se infundirati unutar 30 minuta kako bi se sačuvala najveća moguća vijabilnost lijeka, uključujući bilo kakve prekide tijekom infuzije.

Vrećica za infuziju treba se staviti u drugu, sterilnu vrećicu za vrijeme odmrzavanja kako bi se ulazi u vrećicu zaštitili od kontaminacije te kako bi se izbjeglo curenje u malo vjerojatnom slučaju da vrećica propušta. Kymriah se mora odmrzavati na 37°C u vodenj kupelji ili postupkom suhog odmrzavanja sve dok više nema vidljivog leda u vrećici za infuziju. Vrećicu treba odmah ukloniti iz uređaja za odmrzavanje te se mora držati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) do infundiranja. Ako je više od jedne vrećice za infuziju potrebno za dozu liječenja (pogledajte certifikat analize serije lijeka za informaciju o broju vrećica koje predstavljaju jednu dozu), sljedeća se vrećica smije odmrznuti tek nakon što se infundira sadržaj prethodne vrećice.

Lijekom Kymriah se ne smije manipulirati. Primjerice, Kymriah se ne smije ispirati (centrifugirati i ponovno suspendirati u novom mediju) prije infuzije.

Vrećicu (vrećice) za infuziju potrebno je pregledati zbog mogućih oštećenja ili puknuća prije odmrzavanja. Ako vrećica za infuziju izgleda kao da je oštećena ili curi, ne smije se infundirati već se mora zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje biološkim otpadom.

Primjena

Intravensku infuziju lijeka Kymriah mora primijeniti zdravstveni radnik koji ima iskustva s imunosuprimiranim bolesnicima i koji je osposobljen za postupanje u slučaju anafilaksije. Osigurajte dostupnost jedne doze tocilizumaba po bolesniku i opreme za hitne slučajeve prije infuzije te tijekom razdoblja oporavka. Bolnice trebaju imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 8 sati. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da su odgovarajuće zamjenske mjere za liječenje sindroma otpuštanja citokina dostupne u bolničkom centru.

Bolesnikov identitet mora odgovarati identifikacijskim podacima pojedinačnog bolesnika na vrećici za infuziju. Kymriah je namijenjen samo za autolognu primjenu. Kymriah se mora primijeniti kao intravenska infuzija gravitacijskom metodom kroz set za infuziju bez lateksa i bez filtera za leukocitnu depleciju, brzinom od otprilike 10 do 20 mL u minuti. Potrebno je infundirati cjelokupni sadržaj vrećica za infuziju. Sterilna otopina natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju mora se upotrijebiti za pripremu (punjenje) cijevi seta prije infuzije te za njihovo ispiranje nakon infuzije. Kad je infundiran cjelokupni volumen lijeka Kymriah, vrećicu za infuziju lijeka potrebno je isprati s 10 do 30 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju kojom će se ispuniti cijevi seta kako bi se osiguralo da je bolesniku infundirano što je više moguće stanica.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom Kymriah ili njegove primjene
Kymriah sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice. Za zbrinjavanje je potrebno slijediti nacionalne smjernice za rukovanje biološkim otpadom.

Sa svim materijalom koji je bio u doticaju s lijekom Kymriah (kruti i tekući otpad) potrebno je rukovati te ga zbrinuti kao potencijalno zarazan otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje biološkim otpadom.

Kymriah je potrebno prenositi unutar objekta u zatvorenim spremnicima otpornim na lomove i curenje.

Kymriah se priprema iz autologne krvi bolesnika koja se prikuplja leukaferezom. Bolesnikov pripravak dobiven leukaferezom i Kymriah mogu uključivati rizik prenošenja zaraznih virusa zdravstvenim radnicima koji rukuju lijekom. Sukladno tome, zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i naočale) kad rukuju pripravkom dobivenim leukaferezom ili lijekom Kymriah kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O ZAHTJEVU ZA
JEDNOGODIŠNJU ZAŠTITU STAVLJANJA LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uzevši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.