



8 July 2024<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/298067/2024  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale

Usvojeno na sjednici PRAC-a održanoj od 10. do 13. lipnja 2024.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva „Preporuke PRAC-a vezane uz signale” koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku, kao i opće smjernice o upravljanju signalima. Dokument je dostupan na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove pod [Preporuke PRAC-a vezane uz sigurnosne signale](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Postojeći tekst koji treba izbrisati je ~~precrtan~~.

### **1. Aksikaptagen ciloleucel, breksukaptagen autoleucel, ciltakaptagen autoleucel, idekaptagen vikleucel, lizokaptagen maraleucel, tisagenlekleucel – sekundarni malignitet podrijetlom iz T-stanica (EPITT br. 20040)**

#### ***Abecma***

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sekundarne zloćudne bolesti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

Bolesnici liječeni lijekom Abecma mogu razviti sekundarne zloćudne bolesti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19, uključujući lijek Abecma. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. [...]

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



#### 4.8 Nuspojave

Tablica 3. Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lijekom Abecma

U tablicu nuspojava potrebno je dodati nuspojavu sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica, navodeći je unutar klasifikacije organskih sustava pod „Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)“.

Učestalost: rijetko.

#### Uputa o lijeku

##### 2. Što morate znati prije nego što primite lijek Abecma

Upozorenja i mjere opreza

Bolesnici liječeni lijekom Abecma mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja lijekom Abecma i sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoja raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

##### 4. Moguće nuspojave

Ostale moguće nuspojave

Rijetko: mogu se pojaviti kod manje od 1 na 1000 osoba

- Nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica)

#### **PRILOG II.**

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

##### **Edukacijski program**

*Edukacijski program za zdravstvene radnike*

Svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje i primjena lijeka Abecma dobit će vodič za zdravstvene radnike koji će sadržavati informacije o:

- riziku od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica

##### ***Breyanzi***

##### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

##### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarne zloćudne bolesti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

Bolesnici liječeni lijekom Breyanzi mogu razviti sekundarne zloćudne bolesti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19, uključujući lijek Breyanzi. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina

nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. [...]

#### 4.8 Nuspojave

Tablica 3. Nuspojave lijeka zabilježene uz primjenu lijeka Breyanzi

Nuspojavu sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)“. Učestalost: manje često.

### Uputa o lijeku

#### 2. Što morate znati prije nego što primite lijek Breyanzi

Upozorenja i mjere opreza

Bolesnici liječeni lijekom Breyanzi mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja lijekom Breyanzi i sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoja raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

#### 4. Moguće nuspojave

Ostale moguće nuspojave

Manje često: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- Nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica)

## PRILOG II.

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

#### Edukacijski program

*Edukacijski program za zdravstvene radnike*

Svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje i primjena lijeka Breyanzi dobit će vodič za zdravstvene radnike koji će sadržavati informacije o:

- riziku od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica

### **Carvykti**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

##### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarne zloćudne bolesti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

Bolesnici liječeni lijekom CARVYKTI mogu razviti sekundarne zloćudne bolesti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19, uključujući lijek CARVYKTI. Zloćudne bolesti T-stanica,

uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. U ispitivanju koje je u tijeku prijavljen je slučaj CAR-pozitivnog limfoma T-stanica. [...]

#### 4.8 Nuspojave

Tablica 4. Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom CARVYKTI (N = 396)

Nuspojavu sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)“. Učestalost: manje često

### Uputa o lijeku

#### 2. Što morate znati prije nego što primite lijek CARVYKTI

Upozorenja i mjere opreza

Bolesnici liječeni lijekom CARVYKTI mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja lijekom CARVYKTI i sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoj raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

Prije nego što Vam se primijeni CARVYKTI obavijestite liječnika: [...]

#### 4. Moguće nuspojave

Ostale nuspojave

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica)

### PRILOG II.

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

**Program obuke:** Prije stavljanja lijeka CARVYKTI na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala.

Program obuke za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek CARVYKTI stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati lijek CARVYKTI dobiju smjernice o tome kako:

- postoji rizik od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica

### ***Kymriah***

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarne zloćudne bolesti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

U bolesnika liječenih lijekom Kymriah mogle bi se razviti sekundarne zloćudne bolesti ili bi se rak mogao vratiti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19, uključujući lijek Kymriah. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. NjihBolesnike je potrebno ih je doživotno pratiti radi uočavanja mogućih sekundarnih zloćudnih bolesti. [...]

#### 4.8 Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u 79, 115 odnosno 97 bolesnika u multicentričnim pivotalnim kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku (CCTL019B2202, CCTL019C2201 i CCTL019E2202), kao i u 64 odnosno 69 bolesnika u suportivnim ispitivanjima (CCTL019B2205J and CCTL019B2001X) te u prijavama nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave ~~iz ovih kliničkih ispitivanja~~ (Tablica 2) su navedene ~~su~~ prema klasifikaciji organskih sustava iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA).

Tablica 2. Nuspojave ~~zabilježene u kliničkim ispitivanjima~~

U Tablicu nuspojava lijeka potrebno je dodati sljedeće:

Sekundarna maligna bolest podrijetlom iz T-stanica; navesti pod „Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)”. Učestalost: rijetko  
anafilaktička reakcija; navesti pod „Poremećaji imunskog sustava”; Učestalost: nepoznato  
Neurotoksičnost; navesti pod „Poremećaji živčanog sustava”; Učestalost: nepoznato

~~Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet~~

~~Sljedeće su nuspojave izvedene iz razdoblja 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.~~

#### **Uputa o lijeku**

##### 2. Što morate znati prije nego što primite lijek Kymriah

Upozorenja i mjere opreza

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

Bolesnici liječeni lijekom Kymriah mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja lijekom Kymriah i sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoja raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

#### 4. Moguće nuspojave

Druge moguće nuspojave

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica)

### **PRILOG II.D UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Edukacijski program

Edukacijski program za zdravstvene radnike

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

- Informirali o riziku od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica

#### **Tecartus**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

##### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarni maligniteti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

U bolesnika liječenih lijekom Tecartus mogu se razviti sekundarni maligniteti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. [...]

##### 4.8. Nuspojave

Opis odabranih nuspojava iz ispitivanja ZUMA-2 i ZUMA-3 (n = 182) i iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet

[...]

Sekundarne zloćudne bolesti

Prijavljeni su slučajevi sljedeće nuspojave nakon terapije drugim lijekovima s CAR T-stanicama, a koja bi se mogla pojaviti i nakon terapije lijekom Tecartus: sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica.

#### **Uputa o lijeku**

##### 2. Što morate znati prije nego što primite Tecartus

Upozorenja i mjere opreza

Lijek Tecartus izrađen je od Vaših vlastitih leukocita i smije se dati samo Vama (*autologna primjena*).

Bolesnici liječeni lijekom Tecartus mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoja raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

#### 4. Moguće nuspojave

[...]

Nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica) prijavljena je za druge slične lijekove.

Prijavljivanje nuspojava

[...]

## **PRILOG II.**

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

#### **Edukacijski program**

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Tecartus stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati Tecartus dobiju dokument sa smjernicama kako bi se:

- [...] Pružile informacije o riziku od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica

#### **Yescarta**

##### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sekundarni maligniteti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

U bolesnika liječenih lijekom Yescarta mogu se razviti sekundarni maligniteti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19, uključujući lijek Yescarta. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. [...]

#### 4.8 Nuspojave

Tablica 3: Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka Yescarta\*

Nuspojavu sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)“. Učestalost: rijetko

\* Nuspojave lijeka identificirane su u objedinjenoj analizi 397 odraslih bolesnika liječenih lijekom Yescarta u ispitivanjima ZUMA-1, ZUMA-5 i ZUMA-7 i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

## Uputa o lijeku

### 2. Što morate znati prije nego primite lijek Yescarta

Upozorenja i mjere opreza

Lijek Yescarta izrađen je isključivo iz Vaših vlastitih leukocita. Smije se dati samo Vama (autologna primjena).

Bolesnici liječeni lijekom Yescarta mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja lijekom Yescarta i sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoja raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

### 4. Moguće nuspojave

Rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- Nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica)

## PRILOG II.

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

#### Edukacijski program

Edukacijski program za zdravstvene radnike

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

[...]

Informirali o riziku od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica