

**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 imunosnim 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.

1-3 vrećice za infuziju sadrže ukupno  $1,2 \times 10^6$  do  $6 \times 10^8$  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 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.

### 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. Najmanje četiri doze tocilizumaba za primjenu u slučaju sindroma otpuštanja citokina i oprema za hitne slučajeve moraju biti dostupni 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 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine.
- Za bolesnike iznad 50 kg: 0,1 do 2,5 x 10<sup>8</sup> CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (ne određuje se prema tjelesnoj težini).

##### Doziranje kod odraslih bolesnika s DLBCL-om

- 0,6 do 6 x 10<sup>8</sup> CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (ne određuje se prema tjelesnoj težini).

#### Kondicioniranje prije terapije (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

Preporučuje se primijeniti kemoterapiju za limfocitnu depleciju prije infuzije lijeka Kymriah, osim ako je broj leukocita (Lkc) unutar tjedan dana prije infuzije ≤1000 stanica/μL.

Lijek Kymriah preporučuje se infundirati 2 do 14 dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Nužno je potvrditi dostupnost lijeka Kymriah prije nego što se započne režim za limfocitnu depleciju. 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/m<sup>2</sup> intravenski dnevno tijekom 4 dana) i ciklofosamid (500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> intravenski dnevno tijekom 2 dana) i etopozid (150 mg/m<sup>2</sup> intravenski dnevno tijekom 3 dana počevši s prvom dozom citarabina).

### DLBCL

Preporučeni kemoterapijski protokol za limfocitnu depleciju je:

- fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> intravenski dnevno tijekom 3 dana) i ciklofosamid (250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> intravenski dnevno tijekom 2 dana).

Kemoterapija za limfocitnu depleciju može se izostaviti ako je broj bolesnikovih leukocita ≤1000 stanica/μL unutar 1 tjedna prije infuzije lijeka Kymriah.

### 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 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:* 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:* 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 aktivni HBV, HCV ili HIV. Stoga, pripravak dobiven leukaferezom od ovih bolesnika neće biti prihvaćen za proizvodnju lijeka Kymriah.

### Način primjene

Kymriah je namijenjen samo za intravensku primjenu.

### Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Kymriah zato trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i naočale) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.

### Priprema za infuziju

Prije infuzije lijeka Kymriah mora se potvrditi da bolesnikov identitet odgovara ključnim jedinstvenim podacima 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.

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**

### 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 opterećenjem tumorskih stanica u leukemiji ili limfomu nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju.

### Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Kymriah ne smiju donirati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju.

### 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 slučajeve 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. Medijan vremena do povlačenja sindroma otpuštanja citokina bio je 7 dana.

Simptomi sindroma otpuštanja citokina mogu uključivati visoku temperaturu, tresavicu, mialgiju, artralgiu, mučninu, povraćanje, proljev, dijforezu, osip, anoreksiju, umor, glavobolju, hipotenziju, encefalopatiju, dispneju, tahipneju i hipoksiju. Opažene su nuspojave koje zahvaćaju druge organske sustave, uključujući prolaznu srčanu insuficijenciju i aritmiju, bubrežnu insuficijenciju, povišenu aspartat aminotransferazu (AST), povišenu alanin aminotransferazu (ALT) i povišeni bilirubin. U nekim slučajevima uz sindrom otpuštanja citokina prijavljena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) s niskom razinom fibrinogena, sindrom kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) i hemofagocitna limfocitocitoza/sindrom aktivacije makrofaga (HLH/MAS). 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. Čimbenici rizika za razvoj teškog sindroma otpuštanja citokina u odraslih bolesnika s DLBCL-om nisu poznati.

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 se zbrinjava isključivo na temelju 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 te najmanje četiri doze tocilizumaba moraju biti u bolničkom centru prije infuzije lijeka Kymriah i dostupne za primjenu. Kortikosteroidi se mogu primijeniti u hitnim, po život opasnim stanjima. Tisagenlekleucel se nastavlja ekspanirati 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**

<b>Težina sindroma otpuštanja citokina</b>	<b>Zbrinjavanje</b>
<b><i>Prodromalni sindrom:</i></b> Vrućica niskog stupnja, umor, anoreksija	Promatrati izravno; isključiti infekciju; primijeniti antibiotike prema lokalnim smjernicama u slučaju neutropenije; pružiti simptomatsku potporu.
<b><i>Sindrom otpuštanja citokina koji zahtijeva blagu intervenciju – jedno ili više od sljedećeg:</i></b> – visoka vrućica – hipoksija – blaga hipotenzija	Primijeniti antipiretike, kisik, infuzijske otopine i/ili vazopresore u niskoj dozi prema potrebi.
<b><i>Sindrom otpuštanja citokina koji zahtijeva umjerenu do agresivnu intervenciju – jedno ili više od sljedećeg:</i></b> – hemodinamska nestabilnost usprkos infuzijskim otopinama i vazopresorskoj potpori – pogoršanje respiratornog distresa, uključujući plućne infiltrate, povećana potreba za kisikom uključujući visoko protočni kisik i/ili potrebu za mehaničkom ventilacijom – brzo kliničko pogoršanje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primijeniti vazopresor u visokoj dozi ili više vazopresora, kisik, mehaničku ventilaciju i/ili drugu suportivnu skrb prema potrebi.</li><li>• Primijeniti tocilizumab.<ul style="list-style-type: none"><li>- Bolesnik težine manje od 30 kg: 12 mg/kg intravenski tijekom 1 sata</li><li>- Bolesnik težine <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (maksimalna doza 800 mg)</li></ul></li></ul> <p>Ponoviti tocilizumab prema potrebi u razmaku od najmanje 8 sati ako ne dođe do kliničkog poboljšanja.</p> <p>Ako nema odgovora na drugu dozu tocilizumaba, razmotriti treću dozu tocilizumaba ili primijeniti druge mjere za liječenje sindroma otpuštanja citokina.</p> <p>Ograničiti na ukupno najviše 4 doze tocilizumaba.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ako ne dođe do kliničkog poboljšanja u roku od 12 do 18 sati od prve doze tocilizumaba ili ako u bilo kojem trenutku dođe do pogoršanja, primijeniti metilprednizolon 2 mg/kg kao početnu dozu, zatim 2 mg/kg na dan dok više ne budu potrebni vazopresori i visoko protočni kisik, a zatim postupno smanjivati dozu.</li></ul>

## 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 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 neuroloških događaja bio je 7 dana za ALL B-stanica i DLBCL. Medijan vremena do povlačenja bio je 7 dana za ALL B-stanica i 12 dana za DLBCL. 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, 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.

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 infuzije lijeka Kymriah pa ih je potrebno zbrinuti sukladno standardnim smjernicama. U većine bolesnika koji su bili citopenični 28. dan nakon terapije lijekom Kymriah, unutar tri mjeseca nakon liječenja došlo je do smanjenja citopenije na 2. ili niži stupanj. 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 s potpunom remisijom 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.

### Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom Kymriah nije bila ispitivana. Cijepljenje živim virusnim 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 (vidjeti dio 4.5).

### 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 nuspojave opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pozornost.

### Prethodna transplantacija koštane srži

Ne preporučuje se da bolesnici prime lijek Kymriah u roku od 4 mjeseca od transplantacije alogernih 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.

### Reaktivacija HBV-a

Reaktivacija HBV-a, koja u nekim slučajevima može rezultirati fulminantnim hepatitisom, zatajivanjem jetre i smrću, može se pojaviti u bolesnika liječenih lijekovima koji su usmjereni protiv B-stanica.

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.

### 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 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.

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

### Sadržaj dekstrana 40 i dimetilsulfoksida (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 10 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. Bolesnike koji nisu ranije bili izloženi dekstranu i DMSO-u potrebno je pažljivo promatrati tijekom prvih minuta 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 virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Kymriah nije bila ispitivana. Cijepljenje živim virusnim 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

##### ALL B-stanica

Najčešće nehematološke nuspojave bile su sindrom otpuštanja citokina (77%), infekcije (65%), hipogamaglobulinemija (47%), pireksija (40%) i smanjeni apetit (39%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja bile su zabilježene u 88% bolesnika. Najčešća nehematološka nuspojava 3. i 4. stupnja bio je sindrom otpuštanja citokina (47%).

Najčešća laboratorijska odstupanja 3. i 4. stupnja bila su snižene razine leukocita (99%), snižene razine neutrofila (95%), snižene razine limfocita (95%), snižene razine trombocita (77%) i sniženi hemoglobin (53%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja češće su opažene tijekom prvih 8 tjedana nakon infuzije (83% bolesnika) u usporedbi s razdobljem poslije 8. tjedna nakon infuzije (46% bolesnika).

##### DLBCL

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u 111 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 (58%), infekcije (54%), pireksija (35%), proljev (32%), mučnina (29%), hipotenzija (26%) i umor (26%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja bile su zabilježene u 89% bolesnika. Najčešće nehematološke nuspojave 3. i 4. stupnja bile su infekcije (32%) i sindrom otpuštanja citokina (22%).

Najčešća (>25%) laboratorijska odstupanja 3. i 4. stupnja bila su sniženi broj limfocita (95%), sniženi broj neutrofila (81%), sniženi broj leukocita (77%), sniženi hemoglobin (59%) i sniženi broj trombocita (55%).

Nuspojave 3. i 4. stupnja češće su zabilježene u prvih 8 tjedana nakon infuzije (85%) u usporedbi s razdobljem poslije 8. tjedna nakon infuzije (49%).

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu bile su utvrđene u 75, odnosno 111 bolesnika u multicentričnim pivotalnim kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku (CCTL019B2202 i CCTL019C2201). 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**

Nuspojava (organski sustav prema MedDRA-i)	Ispitivanja B2202 (N=75) + C2201 (N=111)	
	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Infekcije i infestacije <sup>a)</sup>	Infekcije – neodređeni patogen Virusne infekcije Bakterijske infekcije Gljivične infekcije	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Febrilna neutropenija Leukopenija Limfopenija Anemija Trombocitopenija	Diseminirana intravaskularna koagulacija Koagulopatija Hematofagna histiocitoza Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Sindrom otpuštanja citokina Hipogamaglobulinemija <sup>b)</sup>	Reakcija presatka protiv primatelja
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit Hipokalijemija Hipofosfatemija Hipokalcijemija Hipomagnezijemija Hipoalbuminemija Hiperurikemija Hiperglikemija	Preopterećenje tekućinom Hipermagezijemija Hiponatrijemija Hiperfosfatemija Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Delirij <sup>c)</sup> Tjeskoba Poremećaj spavanja <sup>d)</sup>	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja <sup>e)</sup> Encefalopatija <sup>f)</sup> Omaglica	Tremor Periferna neuropatija <sup>g)</sup> Poremećaj spavanja <sup>h)</sup> Napadaj <sup>i)</sup> Krvarenje u mozgu** Neuralgija Ishemijski moždani udar
Srčani poremećaji	Tahikardija <sup>j)</sup>	Zatajivanje srca <sup>k)</sup> Aritmija <sup>l)</sup> Srčani arest
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija Hipertenzija	Sindrom kapilarnog curenja Navale crvenila

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj <sup>m)</sup> Hipoksija Dispneja <sup>n)</sup> Plućni edem Pleuralni izljev Tahipneja	Epistaksa Infiltracija pluća
Poremećaji probavnog sustava	Proljev Mučnina Povraćanje Konstipacija Bol u abdomenu <sup>o)</sup>	Suha usta Krvarenje u ustima Stomatitis Distenzija abdomena Ascites Sindrom abdominalnog odjeljka
Poremećaji jetre i žuči		Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip <sup>p)</sup>	Pruritus Eritem Noćno znojenje Petehije Hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima Mijalgija Artralgijska	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Akutna ozljeda bubrega <sup>q)</sup>	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Umor Edem <sup>r)</sup> Bol <sup>s)</sup> Zimica	Astenija Bolest nalik gripi Sindrom višestruke disfunkcije organa
Pretrage	Sniženi hemoglobin* Sniženi broj limfocita* Sniženi broj leukocita* Sniženi broj neutrofila* Sniženi broj trombocita* Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povišeni bilirubin u krvi Povišeni internacionalni normalizirani omjer (INR) Smanjena tjelesna težina	Produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme Sniženi fibrinogen u krvi Povišeni serumski feritin Povišena alkalna fosfataza u krvi Povišeni fibrin D dimer Produljeno protrombinsko vrijeme
a)	Prikazane infekcije i infestacije odražavaju grupne pojmove visoke razine.	
b)	Hipogamaglobulinemija uključuje snižene imunoglobuline, sniženi imunoglobulin A u krvi, sniženi imunoglobulin G u krvi, sniženi imunoglobulin M u krvi, običnu varijabilnu imunodeficijenciju i hipogamaglobulinemiju.	
c)	Delirij uključuje agitaciju, delirij, halucinacije, vizualne halucinacije, razdražljivost i nemir.	
d)	Poremećaj spavanja uključuje poremećaj spavanja, nesanicu i noćne more.	
e)	Glavobolja uključuje glavobolju i migrenu.	
f)	Encefalopatija uključuje sniženu razinu svijesti, promjene mentalnog stanja, automatizam, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, poremećaj pozornosti, encefalopatiju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, somnolenciju, letargiju, narušeno pamćenje, metaboličku encefalopatiju i poremećeno razmišljanje.	
g)	Periferna neuropatija uključuje paresteziju, perifernu senzornu neuropatiju, perifernu neuropatiju, hiperesteziju i hipoesteziju.	
h)	Poremećaji govora uključuju poremećaje govora, dizartriju i afaziju.	
i)	Napadaj uključuje napadaj, generalizirane toničko-kloničke napadaje i epileptički status.	

- j) Tahikardija uključuje sinusnu tahikardiju i tahikardiju.
- k) Zatajivanje srca uključuje zatajivanje srca, disfunkciju lijeve klijetke, kongestivno zatajivanje srca i disfunkciju desne klijetke.
- l) Aritmija uključuje fibrilaciju atriya i supraventrikularnu tahikardiju.
- m) Kašalj uključuje kašalj, produktivni kašalj i sindrom kašlja u gornjim dišnim putevima.
- n) Dispneja uključuje dispneju, dispneju uzrokovanu naprezanjem, respiratorni distres i respiratorno zatajivanje.
- o) Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagodu u abdomenu.
- p) Osip uključuje osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritični osip.
- q) Akutna ozljeda bubrega uključuje akutnu ozljedu bubrega, anuriju, azotemiju, povišeni kreatinin u krvi, zatajivanje bubrega, disfunkciju bubrežnih kanalića i nekrozu bubrežnih kanalića.
- r) Edem uključuje periferni edem, generalizirani edem, lokalizirani edem i edem lica.
- s) Bol uključuje bol i bol u ekstremitetu.
- \* Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima. Bolesnici se broje samo za najgori stupanj uočen nakon početka ispitivanja.
- \*\* Uz prijavljene posljedice sekundarnog moždanog edema.

### Opis odabranih nuspojava

#### Sindrom otpuštanja citokina

U kliničkim ispitivanjima ALL-a B-stanica u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika (N=75) koja su u tijeku, sindrom otpuštanja citokina je bio prijavljen u 77% bolesnika (47% s 3. ili 4. stupnjem). Došlo je do dvije smrti u roku od 30 dana od infuzije lijeka Kymriah: jedan je bolesnik umro sa sindromom otpuštanja citokina i progresivnom leukemijom, a drugi je bolesnik imao sindrom otpuštanja citokina koji se povlačio uz sindrom abdominalnog odjeljka, koagulopatiju i zatajivanje bubrega kad je došlo do smrti zbog intrakranijalnog krvarenja.

U kliničkom ispitivanju koje je u tijeku za DLBCL (N=111), sindrom otpuštanja citokina je bio prijavljen u 58% bolesnika, (22% s 3. ili 4. stupnjem).

Stupanj sindroma otpuštanja citokina bio je određen pomoću Penn ljestvice kako slijedi:

1. stupanj: blage reakcije, npr. reakcije koje zahtijevaju suportivnu skrb; 2. stupanj: umjerene reakcije, npr. reakcije koje zahtijevaju intravenske terapije; 3. stupanj: teške reakcije, npr. reakcije koje zahtijevaju vazopresore u niskoj dozi ili dodatni kisik; 4. stupanj: reakcije opasne po život, npr. one koje zahtijevaju vazopresore u visokoj dozi ili intubaciju; 5. stupanj: smrt.

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

#### Febrilna neutropenija i infekcije

Teška febrilna neutropenija (3. ili 4. stupnja) bila je opažena u 36% pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica te u 15% bolesnika s DLBCL-om. Vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje febrilne neutropenije prije i nakon infuzije lijeka Kymriah.

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 44% bolesnika nakon infuzije lijeka Kymriah. Ukupna incidencija (svih stupnjeva) iznosila je 65% (neodređene 49%, virusne 32%, bakterijske 24% 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 32% bolesnika. Ukupna incidencija (svih stupnjeva) bila je 54% (neodređene 44%, bakterijske 10%, gljivične 10% i virusne 8%) (vidjeti dio 4.4). U 34% bolesnika razvila se neka infekcija bilo kojeg tipa u roku od 8 tjedana.

### Produljene citopenije

Citopenije su vrlo česte uz terapiju lijekom Kymriah.

U pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om B-stanica, citopenije 3. i 4. stupnja koje se nisu povukle do 28. dana bile su prijavljene na temelju laboratorijskih nalaza i uključivale su leukopeniju (55%), neutropeniju (53%), limfopeniju (43%), trombocitopeniju (41%) i anemiju (12%).

U odraslih bolesnika s DLBCL-om, citopenije 3. i 4. stupnja koje se nisu povukle do 28. dana bile su prijavljene na temelju laboratorijskih nalaza i uključivale su trombocitopeniju (41%), limfopeniju (28%), neutropeniju (24%), leukopeniju (21%) i anemiju (14%).

### Neurološke nuspojave

Većina neuroloških 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 40% 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 21% bolesnika (12% bilo je 3. ili 4. stupnja) u roku od 8 tjedana nakon infuzije lijeka Kymriah.

### Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je bila prijavljena u 47% bolesnika liječenih lijekom Kymriah za r/r ALL te u 14% bolesnika s r/r DLBCL-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 i B2205J, 84,6%) te kod DLBCL-a u odraslih (C2201, 91,4%) imala je pozitivan nalaz anti-mCAR19 protutijela prije doziranja.

Liječenjem inducirana anti-mCAR19 protutijela dokazana su u 34,6% pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om te u 5% odraslih bolesnika s DLBCL-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 te u odraslih bolesnika s r/r DLBCL-om.

### 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: nije još dodijeljena

#### 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 jednolančanog 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 protutumorske 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 s recidivirajućim ili refraktornim (r/r) ALL-om B-stanica bile su ocijenjene u jednom pivotalnom (B2202) i dva potporna (B2205J i B2101J) otvorena ispitivanja s jednom skupinom (ukupno 160 bolesnika u dobi do 25 godina). Svim su bolesnicima prikupljeni i krioprezervirani pripravci dobiveni leukaferozom prije ili tijekom uključivanja u ispitivanje.

Pivotalno ispitivanje (B2202) multicentrično je ispitivanje faze II s jednom skupinom u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s r/r akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica. Od 92 uključena bolesnika, 75 je primilo infuziju s lijekom Kymriah; za 7 bolesnika (8%) nije bilo moguće proizvesti lijek Kymriah; razlozi prekida ispitivanja prije infuzije lijeka Kymriah uključivali su smrt (n=7; 8%) ili štetne događaje (n=3; 3%) dok su bolesnici čekali da se proizvede Kymriah u kliničkom ispitivanju.

Ključne informacije s početka ispitivanja za uključene i infundirane bolesnike su prikazane u Tablici 3. Ukupno je 72 od 75 bolesnika 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**

	<b>Uključeni N=92 n (%)</b>	<b>Infundirani N=75 n (%)</b>
<b>Dob (godine)</b>		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	12,0 (5,43)	12,0 (5,28)
Medijan (minimum – maksimum)	11,0 (3 – 27)	11,0 (3 – 23)
<b>Dobna kategorija (godine) - n (%)</b>		
<10 godina	39 (42,4)	31 (41,3)
≥10 godina i <18 godina	37 (40,2)	31 (41,3)
≥18 godina	16 (17,4)	13 (17,3)
<b>Spol - n (%)</b>		
Muški	52 (56,5)	43 (57,3)
Ženski	40 (43,5)	32 (42,7)
<b>Status bolesti (%)</b>		
Primarna refraktorna bolest <sup>1</sup>	8 (8,7)	6 (8,0)
Recidivirajuća bolest <sup>2</sup>	84 (91,3)	69 (92,0)
<b>Prethodna transplantacija matičnih stanica - n (%)</b>		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)

<sup>1</sup>Primarna refraktorna bolest: nikada nije došlo do morfološki potpune remisije (CR) prije ispitivanja;  
<sup>2</sup>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) u roku od 3 mjeseca nakon infuzije, prema procjeni Neovisnog povjerenstva za ocjenjivanje (engl. *Independent Review Committee*, IRC), trajanja remisije (engl. *duration of remission*, DOR) i udjela bolesnika koji su postigli potpunu remisiju (engl. *complete remission*, CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim oporavkom krvne slike (CRi) uz minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) <0,01% pomoću protočne citometrije (MRD-negativan). ORR je uključivao CR i CRi. Vidjeti Tablicu 4 za rezultate djelotvornosti iz ovog ispitivanja. ORR je bio dosljedan u svim podskupinama. Sedam bolesnika koji su postigli CR/CRi nakon infuzije lijeka Kymriah podvrgnuto je transplantaciji tijekom remisije. Kymriah je primijenjen u kvalificiranom centru za liječenje lijekom Kymriah u bolničkom i u ambulantnom okruženju.

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=58). Među bolesnicima s odgovorom (n=48), srednja vrijednost (SD) promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata za PedsQL bila je 13,5 (13,5) u 3. mjesecu, 16,9 (17,6) u 6. mjesecu i 27,2 (21,7) u 12. mjesecu, a srednja vrijednost (SD) promjene u odnosu na početnu vrijednost rezultata za EQ-5D VAS bila je 16,5 (17,5) u 3. mjesecu, 15,9 (20,1) u 6. mjesecu i 24,7 (18,6) u 12. mjesecu, što ukazuje na ukupno klinički značajno poboljšanje HRQoL-a nakon infuzije lijeka Kymriah.

#### *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.

**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=92	Infundirani bolesnici N=75
<b>Ukupna stopa remisije (ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% CI	<b>61 (66,3)</b> (55,7; 75,8) p<0,0001	<b>61 (81,3)</b> (70,7; 89,4) p<0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
<b>Ključna mjera sekundarnog ishoda</b>	<b>N=92</b>	<b>N=75</b>
CR ili CRi s MRD negativnom koštanoj srži <sup>5,6</sup> , n (%) 95% CI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p<0,0001
<b>Trajanje remisije (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=61</b>	<b>N=61</b>
% vjerojatnosti izostanka događaja u 6. mjesecu	79,5	79,5
Medijan (mjeseci) (95% CI)	Nije postignut (8,6; NE <sup>9</sup> )	Nije postignut (8,6; NE)
<b>Druga mjera sekundarnog ishoda</b>	<b>N=92</b>	<b>N=75</b>
<b>Ukupno preživljenje (OS)<sup>8</sup></b>		
% vjerojatnosti preživljenja u 6. mjesecu	77,4	90,3
% vjerojatnosti preživljenja u 12. mjesecu	70,3	76,4
Medijan (mjeseci) (95% CI)	19,4 (14,8; NE)	19,1 (15,2; NE)
<sup>1</sup> Zahtijeva da se status remisije održava najmanje 28 dana bez kliničkih dokaza relapsa.		
<sup>2</sup> Nominalna jednostrana egzaktna p-vrijednost temeljena na H0: ORR ≤20% u odnosu na Ha: ORR >20%		
<sup>3</sup> 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.		
<sup>4</sup> 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.		
<sup>5</sup> MRD (minimalna rezidualna bolest) negativan bilo je definirano kao MRD pomoću protočne citometrije <0,01%.		
<sup>6</sup> Nominalna jednostrana egzaktna p-vrijednost temeljena na H0: stopa MRD negativne remisije ≤15% u odnosu na Ha: >15%.		
<sup>7</sup> 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=61).		
<sup>8</sup> OS je bio definiran kao vrijeme od datuma infuzije lijeka Kymriah do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka za infundirane bolesnike te od datuma uključenja do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka za uključene bolesnike.		
<sup>9</sup> Ne može se procijeniti (engl. <i>not estimable</i> , NE)		

### 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  $\geq 2$  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) multicentrično je ispitivanje faze II s jednom skupinom u odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim DLBCL-om. Od 165 uključenih bolesnika, 111 bolesnika primilo je infuziju lijeka Kymriah (4 infuzije su se očekivale u vrijeme analize); za 12 bolesnika (7%) nije bilo moguće proizvesti lijek Kymriah. Otprilike 30% bolesnika prekinulo je ispitivanje prije primjene lijeka Kymriah. Razlozi za prekid prije infuzije lijeka Kymriah uključivali su smrt (n=16; 10%), liječnikovu odluku/progresiju primarne bolesti (n=16; 10%), bolesnikovu odluku (n=3; 2%) ili štetne događaje (n=2; 1%) dok su čekali da se proizvede Kymriah u kliničkom ispitivanju.

Ključne informacije s početka ispitivanja za uključene i infundirane bolesnike su prikazane u Tablici 5. Svim je bolesnicima ishodišni pripravak dobiven leukaferezom prikupljen i krioprezerviran prije ili tijekom uključivanja u ispitivanje. Većina bolesnika (101/111, 91%) je za stabilizaciju bolesti primila terapiju premošćenja (engl. *bridging therapy*). Vrsta i trajanje terapije premošćenja bili su prepušteni odluci liječnika. 103/111 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**

	<b>Uključeni N=165 n (%)</b>	<b>Infundirani N=111 n (%)</b>
<b>Dob (godine)</b>		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	56 (12,9)	54 (13,0)
Medijan (minimum – maksimum)	59 (22 - 76)	56 (22 - 76)
<b>Dobna kategorija (godine) - n (%)</b>		
<65 godina	118 (71,5)	86 (77,5)
≥65 godina	47 (28,5)	25 (22,5)
<b>Spol - n (%)</b>		
Muški	103 (62,4)	68 (61,3)
Ženski	62 (37,6)	43 (38,7)
<b>Prethodna transplantacija krvotvornih matičnih stanica - n (%)</b>		
Ne	93 (56,4)	57 (51,4)
Da	72 (43,6)	54 (48,6)
<b>Stadij bolesti III/IV prilikom uključivanja u ispitivanje - n (%)</b>		
Ne	36 (21,8)	27 (24,3)
Da	129 (78,2)	84 (75,7)
<b>Broj prethodnih linija antineoplastične terapije – n (%)</b>		
1	6 (3,6)	5 (4,5)
2	72 (43,6)	49 (44,1)
3	51 (30,9)	34 (30,6)
≥4	36 (21,8)	23 (20,7)
<b>Status bolesti (%)</b>		
Refraktorna na zadnju liniju terapije	96 (58,2)	61 (55,0)
Relaps na zadnju liniju terapije	69 (41,8)	50 (45,0)

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). ORR bio je dosljedan u svim podskupinama.

**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**

Mjera primarnog ishoda	Uključeni bolesnici N=165	Infundirani bolesnici EAS <sup>5</sup> N=93 <sup>6</sup>
<b>Ukupna stopa odgovora (ORR) (CR+PR)<sup>1</sup>, n (%)</b> 95% CI	<b>56 (33,9)</b> (26,8; 41,7)	<b>48 (51,6)</b> (41,0; 62,1)
CR, n (%)	40 (24,2)	37 (39,8)
PR, n (%)	16 (9,7)	11 (11,8)
Odgovor u 3. mjesecu	N=165	N=93
ORR (%)	39 (23,6)	35 (37,6)
CR (%)	33 (20,0)	30 (32,3)
Odgovor u 6. mjesecu	N=165	N=92
ORR (%)	34 (20,6)	30 (32,6)
CR (%)	30 (18,2)	27 (29,3)
<b>Trajanje odgovora (DOR)<sup>2</sup></b>	<b>N=56</b>	<b>N=48</b>
Medijan (mjeseci) (95% CI)	Nije postignut (10,0; NE <sup>4</sup> )	Nije postignut (10,0; NE <sup>4</sup> )
% vjerojatnosti izostanka relapsa u 6. mjesecu	66,7	68,2
% vjerojatnosti izostanka relapsa u 12. mjesecu	63,7	65,1
<b>Ostale mjere sekundarnog ishoda</b>	<b>N=165</b>	<b>FAS<sup>7</sup> N=111</b>
Ukupno preživljenje (OS) <sup>3</sup>		
% vjerojatnosti preživljenja u 6. mjesecu	56,2	62,1
% vjerojatnosti preživljenja u 12. mjesecu	40,2	49,0
Medijan (mjeseci) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,7 (6,6; NE)
<sup>1</sup> 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). <sup>2</sup> DOR je bio definiran kao vrijeme od postignuća CR-a ili PR-a, što god je bilo prvo, do recidiva ili smrti zbog DLBCL-a. <sup>3</sup> OS je bio definiran kao vrijeme od datuma infuzije lijeka Kymriah do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka u FAS-u (N=111) te vrijeme od datuma uključivanja do datuma smrti zbog bilo kojeg uzroka za uključene bolesnike (N=165). <sup>4</sup> Ne može se procijeniti (NE). <sup>5</sup> Skup za analizu djelotvornosti (engl. <i>efficacy analysis set</i> , EAS) uključuje bolesnike koji su primili infuziju lijeka Kymriah barem 3 mjeseca prije isključnog datuma za podatke. <sup>6</sup> Mjera primarnog ishoda analizirana je na svim bolesnicima čiji je lijek Kymriah bio proizveden u Novartisovom američkom postrojenju. <sup>7</sup> Skup za cjelokupnu analizu (engl. <i>full analysis set</i> , FAS) uključuje sve bolesnike koji su primili lijek Kymriah.		





### Spol

Spol nije značajna karakteristika koja utječe na ekspanziju tisagenlekleucela kod bolesnika s ALL-om B-stanica i DLBCL-om. U ispitivanju B2202, 43% bolesnica i 57% bolesnika, a u ispitivanju C2201 39% bolesnica i 61% bolesnika primilo je lijek Kymriah.

### Rasa/etničko podrijetlo

Postoje ograničeni dokazi da rasa/etničko podrijetlo utječu na ekspanziju lijeka Kymriah u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s ALL-om i DLBCL-om. U ispitivanjima B2202 i B2205J bilo je 79,8% bijelaca, 7,7% Azijata i 12,5% bolesnika drugih etničkih skupina. U ispitivanju C2201 bilo je 88% bijelaca, 5% Azijata, 4% crnaca ili Afroamerikanaca te 3 bolesnika (3%) nepoznate rase.

### Tjelesna težina

U bolesnika s DLBCL-om, u svim rasponima težine (38,4 do 186,7 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 ili u bolesnika s DLBCL-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 proizvodima 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 (Dewarovoj posudi) u plinovitoj fazi tekućeg dušika.

Čuvati u originalnom zaštitnom omotu (Tyvek) koji sadrži kasetu koja štiti vrećicu za infuziju.

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 aluminijsku kasetu, zatim u plastičnu vrećicu s upijajućim materijalom i čvrsto zatvorena u zaštitni omot (Tyvek).

Jedna pojedinačna doza liječenja sastoji se od 1 do 3 vrećice 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 pomoću vodene kupelji ili pomoću metode suhog odmrzavanja dok se više ne vidi led 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 biološku sigurnost (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 biološku sigurnost. 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 biološku sigurnost.

## **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**

## **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 PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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 PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

**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**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti 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.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **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

Kako bi se minimizirali rizici povezani s liječenjem lijekom KYMRIAHA, nositelj odobrenja dužan je osigurati da su bolnice i povezani centri koji primjenjuju lijek posebno kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije.

Nositelj odobrenja dužan je u bolničkoj ustanovi za svakog bolesnika osigurati neposrednu dostupnost 4 doze tocilizumaba kao lijeka za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina prije liječenja bolesnika.

KYMRIAHA će se dostaviti samo kvalificiranim bolnicama i centrima i samo ako su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili poseban edukacijski program.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati dostupnost tocilizumaba u svim bolnicama i povezanim centrima dok neka odobrena terapija za sindrom otpuštanja citokina ne postane dostupna u EU.

## 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 bolničkoj ustanovi osigurala dostupnost 4 doze tocilizumaba za svakog bolesnika

### 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:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
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 mladih 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 leukaferoze 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 podatke o 24-mjesečnom kontrolnom praćenju za bolesnike u glavnoj kohorti i 24-mjesečnom kontrolnom praćenju svih infundiranih bolesnika iz ispitivanja C2201. Uz to, podnositelj zahtjeva treba predati završno izvješće o kliničkom ispitivanju koje uključuje 5 godina kontrolnog praćenja.	Ažurirana izvješća: rujan 2019., studeni 2020.  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  $6 \times 10^8$  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 smjericama za biološku sigurnost.

**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 MMM GGGG}  
SEC:  
Serija:  
Vrećica x od y

**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 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> 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 lijek 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 pronaći one stanice koje uzrokuju rak. Kada se Kymriah infundira u Vašu krv, modificirane T-stanice pronaći će stanice raka i uništiti će ih.

##### **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 25 godina s ovim oblikom raka.
- **Difuznog B-velikostaničnog limfoma (DLBCL)** – drugi 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.

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 rak.
- 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.

#### Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vam se da Kymriah ako u anamnezi imate:

- 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.
- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za presađivanje.
- Lijek bi mogao utjecati na rezultate nekih vrsta testova na HIV – upitajte svog liječnika o tome.

## **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 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 Vam da 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. Ako ranije niste bili izloženi dekstranu ili DMSO-u, potrebno Vas je pažljivo promatrati tijekom prvih minuta primjene infuzije.

### **3. Kako se daje Kymriah**

Lijek Kymriah će Vam uvijek dati liječnik.

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.
- 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 pripremio.

#### **Lijekovi koji se daju 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.
- Kymriah je jednokratno liječenje. Nećete ga ponovno dobiti.

#### **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. Drugi simptomi sindroma otpuštanja citokina su otežano disanje, mučnina, povraćanje, proljev, bol u mišićima, bol u zglobovima, nizak krvni tlak ili omaglica/ošamućenost. Ovi simptomi se gotovo uvijek pojave u prvih 10 dana nakon infuzije.
- problemi poput izmijenjene ili snižene razine svijesti, delirija, smetenosti, uznemirenosti, napadaja, teškoća u govoru i razumijevanju govora, gubitka ravnoteže.
- osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtanje, grlobolja ili afte u ustima - mogu biti znakovi infekcije.

##### **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
- Prekomjerno ili produljeno krvarenje ili stvaranje modrica
- Snižene razine jedne ili više vrsta krvnih stanica
- Gubitak apetita, gubitak tjelesne težine
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (visoka razina: mokraćne kiseline, glukoze; niska razina: fosfora, kalcija, kalija, magnezija)
- Promjene u rezultatima krvnih pretraga koje ukazuju na rad jetre i bubrega (visoke razine: jetrenih enzima, bilirubina, kreatinina)
- Žeđ
- Tjeskoba, razdražljivost
- Smetenost
- Glavobolja
- Omaglica
- Ubrzani otkucaji srca
- Niski ili povišeni krvni tlak
- Nedostatak zraka, otežano disanje, ubrzano disanje, tekućina u plućima
- Plavilo usana, šaka i stopala
- Kašalj
- Mučnina, povraćanje
- Bol u trbuhu, zatvor, proljev
- Kožni osip
- Bolovi u mišićima i zglobovima, mišićni grčevi, bol u leđima
- Niska proizvodnja mokraće, tamna mokraća
- Umor
- Poteškoće sa spavanjem
- Natečeni zglobovi, udovi i lice

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

- Znakovi i simptomi krvnih ugrušaka
- Crvene ili ljubičaste mrlje ispod kože
- Vrlo teška upala po tijelu (zbog sindroma imunološke aktivacije)
- Moždani udar koji uzrokuje, primjerice, slabost, gubitak ravnoteže, poteškoće s govorom, poremećaje vida, poteškoće s gutanjem
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (visoka razina: fosfora, magnezija, enzima koji se naziva alkalna fosfataza koji pomaže otkriti bolest jetre, fibrin d-dimera, serumskog feritina; niska razina: natrija)
- Konvulzije, napadaji (epileptički napadaji)
- Nevoljno drhtanje
- Trnci ili utrnulost, i u prstima na rukama i nogama
- Bol u živcima
- Zatajivanje srca, prestanak otkucaja srca
- Nepravilni otkucaji srca
- Navale vrućine
- Krvarenja iz nosa
- Nadutost (nadimanje trbuha), nakupljanje tekućine u trbuhu
- Suha usta, bol u ustima, krvarenje u ustima, upala desni
- Žutica
- Svrbež
- Prekomjerno znojenje, noćno znojenje
- Bolest nalik gripi
- Zatajivanje više organa
- Curenje tekućina iz krvnih žila u okolno tkivo. To može dovesti do porasta tjelesne težine i poteškoća s disanjem.

### **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 lijek 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. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

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 biološku sigurnost.

## 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. 1-3 vrećice za infuziju sadrže ukupno  $1,2 \times 10^6$  do  $6 \times 10^8$  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

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

### 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 26 37 82 555

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji put 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 pomoću vodene kupelji ili pomoću metode suhog odmrzavanja dok se više ne vidi led 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, 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 biološku sigurnost.

### 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 najmanje četiri doze tocilizumaba i opreme za hitne slučajeve prije infuzije te tijekom razdoblja oporavka.

Bolesnikov identitet mora odgovarati bolesnikovim identifikacijskim podacima 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. Potrebno je slijediti nacionalne smjernice o biološkoj sigurnosti za zbrinjavanje.

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 biološku sigurnost.

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

Kymriah se priprema iz autologne krvi bolesnika koja se prikuplja leukaferozom. Bolesnikov pripravak dobiven leukaferozom 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 leukaferozom ili lijekom Kymriah kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.