

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Kymriah (tisagenlekleucel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* za použití lentivirálního vektoru kódujícího anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 jednořetězcovým variabilním fragmentem (ScFv) spojeným přes lidský linker CD8 a transmembránovou oblast k intracelulárnímu signalizačnímu řetězci lidské kostimulační domény 4-1BB (CD137) a signalizační doméně CD3-zeta.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Kymriah specifický pro konkrétního pacienta obsahuje tisagenlekleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom nebo více infuzních vacích celkově obsahujících $1,2 \times 10^6$ až 6×10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů v kryokonzervačním roztoku.

Buněčné složení a konečný počet buněk se liší mezi individuálními šaržemi pacientů. Kromě T buněk mohou být přítomny NK buňky.

Jeden infuzní vak obsahuje 10-30 ml nebo 30-50 ml buněčné disperze.

Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně počtu infuzních vaků (viz bod 6), které mají být podány, jsou uvedeny v informačním listu šarže přiloženém k léčivému přípravku.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,43 mg sodíku v ml a 24,3 až 121,5 mg sodíku v dávce. Jeden vak obsahuje 11 mg dextranu 40 a 82,5 mg dimethylsulfoxidu (DMSO) na ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze

Bezbarvá až světle žlutá disperze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kymriah je indikován k léčbě:

- Pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu.
- Dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie.
- Dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Kymriah musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě. Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a vybavení pro emergentní péči. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu po dobu 8 hodin. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.

Výroba a propuštění přípravku Kymriah obvykle trvá 3-4 týdny.

Dávkování

Přípravek Kymriah je učen pouze pro autologní použití (viz bod 4.4).

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující disperzi pro infuzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jednom nebo více infuzních vacích.

Dávkování u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL

Koncentrace CAR+ životaschopných T-lymfocytů závisí na indikaci a tělesné hmotnosti pacienta.

- Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg a méně: Dávka je v rozmezí 0,2 až 5×10^6 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů/kilogram tělesné hmotnosti.
- Pacienti s tělesnou hmotností nad 50 kg: Dávka je v rozmezí 0,1 až $2,5 \times 10^8$ životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti).

Dávkování u dospělých pacientů s DLBCL a FL

- Dávka je v rozmezí 0,6 až 6×10^8 životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů (není založeno na tělesné hmotnosti).

Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém informačním listu šarže.

Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)

Dostupnost Kymriahu musí být potvrzena před zahájením lymfodeplečního režimu. U indikace B-lymfocytární ALL a DLBCL, se doporučuje přípravek Kymriah podat 2 až 14 dnů po ukončení lymfodepleční chemoterapie. U FL se doporučuje podávat přípravek Kymriah infuzí 2 až 6 dnů po dokončení lymfodepleční chemoterapie.

Lymfodepleční chemoterapii lze vynechat, pokud se u pacienta vyskytla významná cytopenie, např. počet bílých krvinek (WBC) $\leq 1\ 000$ buněk/ μl v průběhu jednoho týdne před infuzí.

Pokud dojde k prodloužení více než 4 týdny mezi ukončením lymfodepleční terapie a podáním infuze a počet leukocytů je $> 1\ 000$ buněk/ μl , má být pacient před léčbou přípravkem Kymriah znovu přeléčen lymfodepleční chemoterapií.

B-lymfocytární ALL

Doporučeným léčebným režimem pro lymfodepleční chemoterapii je:

- Fludarabin ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 4 dnů) a cyklofosfamid ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 2 dnů od první dávky fludarabinu).

Pokud se u pacienta při předchozí léčbě cyklofosfamidem projevila hemoragická cystitida stupně 4, nebo pokud vykazoval chemorefrakterní stav k cyklofosfamidovému režimu podanému krátce před lymfodepleční chemoterapií, má být použito následující:

- Cytarabin ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 2 dnů) a etoposid ($150\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 3 dnů od první dávky cytarabinu).

DLBCL a FL

Doporučeným léčebným režimem pro lymfodepleční chemoterapii je:

- Fludarabin ($25\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 3 dnů) a cyklofosfamid ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 3 dnů od první dávky fludarabinu).

Pokud se u pacienta při předchozí léčbě cyklofosfamidem projevila hemoragická cystitida stupně 4, nebo pokud vykazuje chemorefrakterní stav k cyklofosfamidovému režimu podaném krátce před lymfodepleční chemoterapií, má být použito následující:

- Bendamustin ($90\ \text{mg}/\text{m}^2$, intravenózně, denně po dobu 2 dnů).

Premedikace

Pro minimalizaci potenciální akutní reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem a difenhydraminem nebo jiným H1 antihistaminikem přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Kymriah. Kortikosteroidy se nemají nikdy užívat s výjimkou život ohrožujícího stavu (viz bod 4.4).

Klinické posouzení před infuzí

Léčba přípravkem Kymriah má být odložena u některých rizikových skupin pacientů (viz bod 4.4).

Monitorování po infuzi

- Pacienti mají být denně sledováni po dobu prvních 10 dnů po infuzi pro známky a symptomy potenciálního syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS), neurologických příhod a dalších toxicit. Lékaři mají zvážit hospitalizaci během prvních 10 dnů po infuzi nebo při prvních známkách/symptomech CRS a/nebo neurologických příhod.
- Po prvních 10 dnech po infuzi má být pacient sledován podle uvážení lékaře.
- Pacienti mají být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení (s dojezdem do 2 hodin) s oprávněním k této léčbě alespoň 4 týdny po podání infuze.

Zvláštní populace

Starší pacienti

B-lymfocytární ALL

Bezpečnost a účinnost přípravku Kymriah u této populace nebyla stanovena.

DLBCL a FL

U pacientů nad 65 let není nutná žádná úprava dávkování.

Pacienti seropozitivní na virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo virus lidské imunodeficiency (HIV)

Nejsou žádné zkušenosti s výrobou přípravku Kymriah pro pacienty s pozitivním testem na HIV, aktivní HBV nebo aktivní HCV infekci. Leukaferézní materiál od těchto pacientů nebude akceptován pro výrobu přípravku Kymriah. Před odběrem buněk pro výrobu přípravku musí být provedeno vyšetření na HBV, HCV a HIV v souladu s klinickými pokyny.

Pediatriká populace

B-lymfocytární ALL

U pediatrických pacientů mladších 3 let jsou jen omezené zkušenosti s přípravkem Kymriah.

V současnosti dostupné údaje pro tuto věkovou skupinu jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

DLBCL

Bezpečnost a účinnost přípravku Kymriah u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

FL

Bezpečnost a účinnost přípravku Kymriah u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena.

Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Kymriah je pouze pro intravenózní podání.

Příprava na podání infuze

Přípravek Kymriah je určen výhradně pro autologní použití. Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzních vacích přípravku Kymriah a v průvodní dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž potvrzen identifikačními údaji pacienta na informačním listu šarže (viz bod 4.4).

Rozmrazení přípravku Kymriah spolu s podáním infuze je nutné správně načasovat (viz bod 6.6).

Způsob podání

Přípravek Kymriah má být podán ve formě intravenózní infuze bezlatexovou intravenózní kanylou bez leukodeplečního filtru, působením gravitace rychlostí přibližně 10 až 20 ml za minutu.

Pokud je podáván objem přípravku Kymriah ≤ 20 ml, lze jako alternativní metodu podání použít intravenózní tlakovou infuzi (intravenous push).

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením přijatým v případě náhodné expozice a k likvidaci přípravku Kymriah, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Musí být zváženy kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost tohoto léčivého přípravku, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Kymriah je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Kymriah nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a informačním listu šarže neodpovídají totožnosti pacienta.

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou tisagenlekleucelem má být infuze přípravku pozdržena, pokud má pacient jakýkoliv z následujících stavů:

- Nevyřešené závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, srdeční reakce nebo hypotenzi) z předchozích chemoterapií.
- Aktivní nekontrolovaná infekce.
- Akutní reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GVHD).
- Významné klinické zhoršení nádorové zátěže leukemie nebo rychlá progresse lymfomu po lymfodepleční chemoterapii.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Kymriah testován z hlediska sterility a na přítomnost *mykoplazmat*, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Kymriah, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Darcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Kymriah nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta, která musí být pacientovi poskytnuta po léčbě.

Aktivní leukemie nebo lymfom centrálního nervového systému (CNS)

Zkušenosti s použitím přípravku Kymriah u pacientů s aktivní leukemií CNS a aktivním lymfomem CNS jsou omezené. Proto u těchto populací nebyl stanoven poměr rizika a přínosu přípravku Kymriah.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Po podání infuze přípravku Kymriah byl často pozorován syndrom z uvolnění cytokinů, včetně fatálních nebo život ohrožujících stavů (viz bod 4.8). Ve většině případů došlo k rozvoji syndromu z uvolnění cytokinů mezi 1. až 10. dnem (medián doby nástupu 3 dny) po podání infuze přípravku Kymriah u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL, mezi 1. až 9. dnem (medián nástupu 3 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s DLBCL a mezi 1. až 14. dnem (medián nástupu 4 dny) po infuzi Kymriah u dospělých pacientů s FL. Medián doby do vyřešení syndromu z uvolnění cytokinů byl 8 dnů u pacientů s B-lymfocytární ALL, 7 dní u pacientů s DLBCL a 4 dny u pacientů s FL.

Příznaky syndromu z uvolnění cytokinů mohou zahrnovat vysokou horečku, ztuhlost, myalgie, artralgie, nauzeu, zvracení, průjem, diaforézu, vyrážku, anorexii, únavu, bolest hlavy, hypotenzi, dušnost, tachypnoe, hypoxii a tachykardii. Byly pozorovány také orgánové dysfunkce zahrnující kardiální insuficienci, renální insuficienci a onemocnění jater doprovázené zvýšenou hladinou aspartátaminotransferázy (AST), zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT) nebo zvýšením celkového bilirubinu. V některých případech se v souvislosti se syndromem z uvolnění cytokinů může vyskytnout diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) s nízkými hladinami fibrinogenu, syndrom kapilárního úniku (capillary leak syndrome, CLS), syndrom aktivace makrofágů (MAS) a hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli možným symptomům těchto nežádoucích účinků včetně horečky.

Rizikovými faktory pro závažný syndrom z uvolnění cytokinů u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL jsou vysoká nádorová zátěž před podáním infuze, nekontrolovaná nebo zvyšující se nádorová zátěž po lymfodepleční chemoterapii, aktivní infekce a časný nástup horečky nebo syndrom z uvolnění cytokinů po podání infuze přípravku Kymriah. Jako rizikový faktor rozvoje závažného syndromu z uvolnění cytokinů u dospělých pacientů s DLBCL byla identifikována vysoká nádorová zátěž před podáním infuze přípravku Kymriah.

Před podáním přípravku Kymriah je třeba u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL usilovat o snížení a kontrolu nádorové zátěže pacienta.

U všech indikací má být podána vhodná profylaktická a terapeutická léčba infekcí a má být zajištěno úplné vyléčení všech existujících infekcí. Infekce se mohou také objevit během syndromu z uvolnění cytokinů a mohou tak zvýšit riziko fatálních příhod.

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů spojeného s přípravkem Kymriah

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů má být řízena výhradně na základě klinické manifestace pacienta a podle algoritmu zvládnání syndromu z uvolnění cytokinů uvedeného v tabulce 1. Anti-IL-6 terapie, jako je tocilizumab, byla podána u středně těžkých nebo těžkých případů syndromu z uvolnění cytokinů spojených s přípravkem Kymriah. Na pracovišti musí být k dispozici jedna dávka tocilizumabu na pacienta před podáním infuze přípravku Kymriah. Zdravotnické zařízení musí mít v rozmezí 8 hodin přístup k dalším dávkám tocilizumabu. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu, což je uvedeno v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.

Kortikosteroidy se mají podávat pouze v život ohrožujícím stavu. Po podání tocilizumabu a kortikosteroidů pokračuje tisagenlecleucel v expanzi a přetrvává. Pacienti s lékařsky významnou srdeční dysfunkcí mají být léčeni podle standardů péče o kritické stavy a mají být zvažena vyšetření jako echokardiografie. Pro zvládnání syndromu z uvolnění cytokinů spojeného s přípravkem Kymriah se nedoporučují antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Tabulka 1 Algoritmus zvládnutí syndromu z uvolnění cytokinů

Závažnost syndromu z uvolnění cytokinů	Symptomatická léčba	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Mírné příznaky vyžadující pouze symptomatickou léčbu, např. - nízká horečka - únava - anorexie	Vylučte jiné příčiny (např. infekce) a léčte specifické příznaky, například antipyretiky, antiemetiky, analgetiky atd. Pokud je pacient neutropenický, podávejte antibiotika podle místních doporučení	Neaplikovatelné	Neaplikovatelné
Příznaky vyžadující mírnou intervenci: - vysoká horečka - hypoxie - mírná hypotenze	Antipyretika, kyslík, intravenózní tekutiny a/nebo nízkou dávkou vazopresorů podle potřeby Ostatní orgánové toxicity ošetřete podle místních pokynů	Pokud po symptomatické léčbě nedojde ke zlepšení, podejte tocilizumab intravenózně po dobu 1 hodiny: - 8 mg/kg (max. 800 mg), pokud je tělesná hmotnost ≥ 30 kg - 12 mg/kg při tělesné hmotnosti < 30 kg Pokud nedojde ke zlepšení, opakujte každých 8 hodin (maximálně celkem 4 dávky)*	Pokud nedojde ke zlepšení během 12–18 hodin po tocilizumabu, podávejte intravenózně denní dávku 2 mg/kg methylprednisolonu (nebo ekvivalent), dokud vazopresor a kyslík nepřestanou být potřeba, poté snižujte*
Příznaky vyžadující důraznou intervenci: - hypoxie vyžadující vysokoprůtokovou suplementaci kyslíku nebo - hypotenze vyžadující vysoké dávky nebo několik vazopresorů	Kyslík s vysokým průtokem Intravenózní tekutiny a vysokou dávkou vazopresoru(ů) Ostatní orgánové toxicity ošetřete podle místních pokynů		
Život ohrožující příznaky: - hemodynamická nestabilita navzdory intravenózním tekutinám a vazopresorům - zhoršující se dýchací potíže - rychlé klinické zhoršení	Mechanická ventilace Intravenózní tekutiny a vysokou dávkou vazopresoru(ů) Ostatní orgánové toxicity ošetřete podle místních pokynů		
*Pokud nedojde ke zlepšení po tocilizumabu a steroidech, zvažte jinou antic cytokinovou a anti-T buněčnou terapii v souladu s institucionální politikou a publikovanými pokyny.			

Mohou být zavedeny alternativní postupy léčby syndromu z uvolnění cytokinů a to na základě příslušných institucionálních nebo akademických doporučení.

Neurologické nežádoucí účinky

Při podávání přípravku Kymriah se často vyskytují neurologické nežádoucí účinky, zejména encefalopatie, stav zmatenosti nebo delirium, které mohou být závažné nebo život ohrožující (viz bod 4.8). Další projevy zahrnují sníženou úroveň vědomí, epileptické záchvaty, afázii a poruchu řeči. Většina neurologických nežádoucích účinků se objevila během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah a byly přechodné. Medián času začátku prvních neurologických příhod, ke kterým došlo kdykoli po infuzi Kymriah byl 9 dní u B-lymfocytární ALL, 6 dní u DLBCL a 9 dní u FL. Medián doby do vyřešení byl 7 dní pro B-lymfocytární ALL, 13 dní pro DLBCL a 2 dny pro FL. Neurologické nežádoucí účinky mohou probíhat souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů, po vyřešení syndromu z uvolnění cytokinů nebo při absenci syndromu z uvolnění cytokinů.

Pacienti mají být sledováni kvůli možným neurologickým příhodám. V případě neurologických nežádoucích účinků mají být pacienti diagnostikováni a léčeni v závislosti na základní patofyziologii a v souladu s místními standardy péče.

Infekce a febrilní neutropenie

Pacienti s aktivní nekontrolovanou infekcí nemají zahajovat léčbu přípravkem Kymriah, dokud není infekce zcela vyřešena. Profylaxe infekce před podáním infuze přípravku Kymriah má dodržovat standardní pokyny založené na stupni předchozí imunosuprese.

Po podání infuze přípravku Kymriah (viz bod 4.8) se u pacientů často vyskytly závažné infekce, v některých případech s pozdním nástupem, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí. Pacienti mají být sledováni pro známky a příznaky infekce a léčeni vhodným způsobem. Pokud je to vhodné, mají být podána profylakticky antibiotika a provedeno kontrolní vyšetření před a během léčby přípravkem Kymriah. Je známo, že infekce komplikují průběh a léčbu souběžného syndromu z uvolnění cytokinů. U pacientů s neurologickými nežádoucími účinky je třeba vzít v úvahu možnost oportunních infekcí centrálního nervového systému a provést příslušná diagnostická vyšetření.

Po podání infuze přípravku Kymriah byla u pacientů často pozorována febrilní neutropenie (viz bod 4.8), která může probíhat souběžně se syndromem z uvolnění cytokinů. V případě febrilní neutropenie má být infekce vhodným způsobem vyhodnocena a léčena širokospektrálními antibiotiky, podáváním tekutin a další podpůrnou léčbou, jak je indikováno.

U pacientů, kteří dosáhli úplné remise po léčbě přípravkem Kymriah, mohou vzniklé nízké hladiny imunoglobulinů způsobit zvýšené riziko infekcí. Pozornost k příznakům a projevům infekce má být realizována věku a standardních specifických pokynů.

Dlouhodobé cytopenie

Cytopenie se může projevovat po dobu několika týdnů následujících po lymfodepleční chemoterapii a podání infuze přípravku Kymriah, pacienti mají být léčeni podle standardních pokynů. U většiny pacientů, u kterých byla pozorována cytopenie 28. den po léčbě přípravkem Kymriah, se cytopenie po léčbě upravila na stupeň 2 nebo nižší a to v průběhu tří měsíců u pediatrických pacientů s ALL a DLBCL a v průběhu šesti měsíců u pacientů s FL. Dlouhodobá neutropenie byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku infekce. Růstové faktory myeloidní řady, zejména granulocytární a kolonie makrofágů stimulující faktor (GM-CSF), mají potenciál zhoršovat projevy syndromu z uvolnění cytokinů a není doporučeno jejich podávání během prvních 3 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah nebo do vyřešení syndromu z uvolnění cytokinů.

Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem Kymriah se mohou vyvinout sekundární malignity nebo recidiva jejich rakoviny. Kvůli sekundárním malignitám mají být celoživotně sledováni. V případě, že se vyskytne sekundární malignita, je třeba kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků od pacienta k testování.

Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie a agamaglobulinemie se mohou vyskytnout u pacientů po podání infuze přípravku Kymriah. Po léčbě přípravkem Kymriah je třeba monitorovat hladiny imunoglobulinů. U pacientů s nízkými hodnotami imunoglobulinů mají být dodržována preventivní opatření proti infekci, antibiotická profylaxe a substituce imunoglobulinů podle věku a standardních pokynů.

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

Příležitostně byl pozorován TLS, který může být závažný. Pro minimalizaci rizika TLS mají pacienti se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží před podáním přípravku Kymriah dostat alopurinol nebo alternativní profylaxi. Příznaky a projevy TLS mají být monitorovány a nežádoucí účinky zvládnány podle standardních pokynů.

Souběžná onemocnění

Pacienti s anamnézou aktivního onemocnění CNS nebo nedostatečné funkce ledvin, jater, plic nebo srdce byli vyloučeni ze studií. Tito pacienti jsou pravděpodobně více náchylní vůči následkům nežádoucích účinků popsaných níže a vyžadují zvláštní pozornost.

Předchozí transplantace kmenových buněk

Nedoporučuje se, aby byl pacientům podán přípravek Kymriah během 4 měsíců od alogenní transplantace kmenových buněk (SCT), protože může dojít k potenciálnímu riziku zhoršení GVHD. Leukaferéza pro výrobu přípravku Kymriah má být provedena alespoň 12 týdnů po alogenní SCT.

Sérologické vyšetření

Pro pacienty pozitivně testované na HBV, HCV a HIV v současnosti neexistují zkušenosti s výrobou přípravku Kymriah.

Před odebráním krevních buněk na výrobu finálního přípravku musí být v souladu s klinickými pokyny provedeno vyšetření na HBV, HCV a HIV. U pacientů léčených přípravky namířenými proti B-lymfocytům se může objevit reaktivace viru hepatitidy B (HBV), která může vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

Předchozí anti-CD19 terapie

U pacientů vystavených předchozí léčbě cílené na CD19 je omezená zkušenost s přípravkem Kymriah. I když účinnost tisagenlecleucelu byla pozorována, údaje jsou v současné době příliš omezené na to, aby bylo možné adekvátně posoudit poměr přínosů a rizik u těchto pacientů. Přípravek Kymriah se nedoporučuje, pokud má pacient relabující CD19-negativní leukemii po předchozí anti-CD19 terapii.

Interference s virologickými testy

Vzhledem k omezenému a krátkému měřicímu rozpětí identické genetické informace mezi lentivirálním vektorem používaným k vytvoření přípravku Kymriah a virem HIV mohou některé komerční HIV testy nukleové kyseliny (NAT) poskytovat falešně pozitivní výsledek.

Hypersenzitivní reakce

Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny v důsledku přítomnosti dimethylsulfoxidu (DMSO) a dextransu 40 v přípravku Kymriah. Všichni pacienti mají být během infuze pečlivě sledováni.

Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Kymriah.

Obsah sodíku a draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 24,3 až 121,5 mg sodíku v dávce, což odpovídá 1 až 6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické studie lékových interakcí u pediatrické a dospělé populace s léčivou látkou tisagenlecleucel. Současné podávání přípravků, o nichž je známo, že inhibují funkci T-lymfocytů, nebylo formálně studováno. Podávání nízkých dávek steroidů podle algoritmu léčby syndromu z uvolnění cytokinů neovlivňuje expanzi a perzistenci CAR-T lymfocytů. Současné podávání přípravků, o nichž je známo, že stimulují funkci T-lymfocytů, nebylo studováno a jejich účinky nejsou známy.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými vakcínami během nebo po léčbě přípravkem Kymriah nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Kymriah a do zotavení imunitního systému po léčbě přípravkem Kymriah.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Kymriah je nutné ženám ve fertilním věku provést těhotenský test.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů, kterým je podávána lymfodepleční chemoterapie, viz informace pro předepisování lymfodepleční chemoterapie.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby mohlo být poskytnuto doporučení týkající se doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Kymriah.

Těhotenství

Údaje o podávání tisagenlecleucelu těhotným ženám nejsou dispozici. U tisagenlecleucelu nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, aby se zhodnotilo, jestli může způsobit poškození plodu při podávání těhotné ženě (viz bod 5.3). Není známo, zda se může tisagenlecleucel přenést na plod placentou a způsobit fetální toxicitu, včetně lymfopenie B-lymfocytů. Podávání přípravku Kymriah se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotné ženy mají být poučeny o možných rizicích pro plod. Těhotenství po ukončení léčby přípravkem Kymriah má být diskutováno s ošetřujícím lékařem. Těhotné ženy, kterým byl podán přípravek Kymriah, mohou mít hypogamaglobulinemii. Posouzení hladin imunoglobulinů je indikováno u novorozenců matek léčených přípravkem Kymriah.

Kojení

Není známo, zda se buňky tisagenlecleucelu vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojící ženy mají být poučeny ohledně potenciálních rizik, která hrozí kojenému dítěti.

Kojení má být po podání přípravku Kymriah konzultováno s ošetřujícím lékařem.

Fertilita

O vlivu přípravku Kymriah na lidskou fertilitu nejsou dostupné údaje. Účinky přípravku Kymriah na na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kymriah má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnému rozvoji neurologických nežádoucích účinků, včetně změněného duševního stavu nebo epileptických záchvatů, jsou pacienti, kteří dostávají přípravek Kymriah, vystaveni riziku změněného nebo sníženého vědomí nebo ztráty koordinace a musí se zdržet řízení nebo obsluhy těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů po dobu 8 týdnů po podání infuze.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti bylo založeno na celkem 424 pacientech (s pediatrickými a mladými dospělými pacienty s B-lymfocytární ALL, DLBCL a FL), kteří dostávali přípravek Kymriah ve třech multicentrických pivotních klinických studiích.

B-lymfocytární ALL

Nežádoucí účinky popsané v této části byly charakterizovány u 212 pacientů, kterým byla podána infuze přípravku Kymriah v pivotní klinické studii CCTL019B2202 a v podpůrných studiích CCTL019B2205J a CCTL019B2001X.

Mezi nejčastější nehematologické nežádoucí účinky patří syndrom z uvolnění cytokinů (75 %), infekce (70 %), hypogamaglobulinemie (49 %), pyrexie (43 %) a snížená chuť k jídlu (28 %).

Nejčastějšími hematologickými laboratorními abnormalitami byly snížení počtu leukocytů (100 %), snížená hladina hemoglobinu (99 %), snížený počet neutrofilů (98 %), snížení počtu lymfocytů (98 %) a snížení počtu trombocytů (95 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly hlášeny u 86 % pacientů. Nejčastějším nehematologickým nežádoucím účinkem stupně 3 a 4 byl syndrom z uvolnění cytokinů (37 %).

Nejčastějšími hematologickými laboratorními abnormalitami stupně 3 a 4 byly snížení počtu leukocytů (97 %), snížení počtu lymfocytů (94%), snížený počet neutrofilů (96 %), snížení počtu trombocytů (70 %) a snížená hladina hemoglobinu (46 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly častěji pozorovány během prvních 8 týdnů po podání infuze (78 % pacientů) ve srovnání s následujícími 8 týdny (49 % pacientů).

DLBCL

Nežádoucí účinky popsané v této části byly charakterizovány u 115 pacientů, kterým byla podána infuze přípravku Kymriah v jedné globální multicentrické mezinárodní studii, tj. v probíhající pivotní klinické studii CCTL019C2201.

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky byly syndrom z uvolnění cytokinů (57 %), infekce (58 %), pyrexie (35 %), průjem (31 %), nauzea (29 %), únava (27 %) a hypotenze (25 %).

Nejčastějšími hematologickými laboratorními abnormalitami byly snížení počtu lymfocytů (100 %), snížení počtu leukocytů (99 %), snížená hladina hemoglobinu (99 %), snížený počet neutrofilů (97 %) a snížení počtu trombocytů (95 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly hlášeny u 88 % pacientů. Nejčastějšími nehematologickými nežádoucími účinky stupně 3 a 4 byly infekce (34 %) a syndrom z uvolnění cytokinů (23 %).

Nejčastějšími hematologickými laboratorními abnormalitami (> 25 %) stupně 3 a 4 byly snížení počtu lymfocytů (95 %), snížení počtu neutrofilů (82 %), snížení počtu leukocytů (78 %), snížená hladina hemoglobinu (59 %) a snížení počtu trombocytů (56 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly častěji pozorovány během prvních 8 týdnů po podání infuze (82 %) ve srovnání s následujícími 8 týdny (48 %).

FL

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly příznačné u 97 pacientů s infuzí Kymriah v jedné globální multicentrické mezinárodní studii, tj. probíhající pivotní klinické studii CCTL019E2202.

Nejčastějšími nehematologickými nežádoucími účinky (>25 %) byly syndrom z uvolnění cytokinů (50 %), infekce (50 %) a bolest hlavy (26 %).

Nejčastějšími hematologickými laboratorními abnormalitami byly snížení hemoglobinu (94 %), snížení počtu lymfocytů (92 %), snížení počtu leukocytů (91 %), snížení počtu neutrofilů (89 %) a snížení počtu trombocytů (89 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly hlášeny u 75 % pacientů. Nejčastějšími nehematologickými nežádoucími účinky stupně 3 a 4 byly infekce (16 %).

Nejčastější (>25 %) hematologické laboratorní abnormality stupně 3 a 4 byly snížený počet lymfocytů (87 %), snížený počet leukocytů (74 %), snížený počet neutrofilů (71 %), snížený počet trombocytů (26 %) a pokles hemoglobinu (25 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly častěji pozorovány během prvních 8 týdnů po infuzi (70 %) ve srovnání s dalšími 8 týdny po infuzi (40 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly zjištěny u 79, 115 a 97 pacientů v probíhajících multicentrických pivotních klinických studiích (CCTL019B2202, CCTL019C2201 a CCTL019E2202), stejně jako u 64 a 69 pacientů v podpůrných studiích (CCTL019B2205J a CCTL019B2001X). Nežádoucí účinky z těchto klinických studií (tabulka 2) jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou řazeny jako první, s využitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky zjištěné u pacientů v klinických studiích

Infekce a infestace¹⁾	
Velmi časté:	Infekce neznámého původu, virové infekce bakteriální infekce
Časté:	Mykotické infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie
Časté:	Leukopenie, pancytopenie, koagulopatie, lymfopenie
Méně časté:	Aplazie B-lymfocytů
Poruchy imunitního systému	
Velmi časté:	Syndrom z uvolnění cytokinů, hypogamaglobulinemie ²⁾
Časté:	Reakce na infuzi, reakce štetu proti hostiteli ³⁾ , hemofagocytární lymfohistiocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypofosfatemie
Časté:	Hypomagnezemie, hypoalbuminemie ⁴⁾ , hyperglykemie, hyponatremie, hyperurikemie ⁵⁾ , hyperkalemie, syndrom nádorového rozpadu, hyperkalemie, hyperfosfatemie ⁶⁾ , hypernatremie, hyperferitinemie ⁷⁾ , hypokalcemie
Méně časté	Hypermagnezemie
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Anxieta, delirium ⁸⁾ , poruchy spánku ⁹⁾
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy ¹⁰⁾ , encefalopatie ¹¹⁾
Časté:	Závrat ¹²⁾ , periferní neuropatie ¹³⁾ , třes ¹⁴⁾ , motorická dysfunkce ¹⁵⁾ , záchvaty ¹⁶⁾ , poruchy řeči ¹⁷⁾ , neuralgie ¹⁸⁾
Méně časté:	Ischemická cévní mozková příhoda, ataxie ¹⁹⁾ , syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami**
Oční poruchy	
Časté:	Zrakové postižení ²⁰⁾
Srdeční poruchy	
Velmi časté:	Tachykardie ²¹⁾
Časté:	Srdeční selhání ²²⁾ , srdeční zástava, fibrilace síní
Méně časté:	Ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	
Velmi časté:	Krvácení ²³⁾ , hypotenze ²⁴⁾ , hypertenze
Časté:	Trombóza ²⁵⁾ , syndrom kapilárního úniku
Méně časté:	Zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Kašel ²⁶⁾ , dyspnoe ²⁷⁾ , hypoxie
Časté:	Orofaryngeální bolest ²⁸⁾ , plicní edém ²⁹⁾ , nazální kongesce, pleurální výpotek, tachypnoe
Méně časté:	Syndrom akutní dechové tísně, plicní infiltrace
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha ³⁰⁾
Časté:	Stomatitida, břišní distenze, sucho v ústech, ascites
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté:	Vyrážka ³¹⁾
Časté:	Pruritus, erytém, hyperhidróza, noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté:	Artralgie, muskuloskeletální bolest ³²⁾
Časté:	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté:	Akutní selhání ledvin ³³⁾

Celkové poruchy a reakce a místě aplikace	
Velmi časté:	Pyrexie, únava ³⁴⁾ , otok ³⁵⁾ , bolest ³⁶⁾
Časté:	Příznaky podobné chřipce, astenie, syndrom multiorgánové dysfunkce, zimnice
Vyšetření	
Velmi časté:	Snížený počet lymfocytů*, snížený počet leukocytů*, snížená hladina hemoglobinu*, snížený počet neutrofilů*, snížený počet trombocytů*, zvýšené hodnoty jaterních enzymů ³⁷⁾
Časté:	Zvýšené hodnoty bilirubinu, snížená tělesná hmotnost, snížená hladina fibrinogenu v krvi, zvýšené hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru, zvýšená hladina D-dimerů, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas
1)	Uvedené termíny infekcí a infestací spadají mezi high-level group terms v terminologii MeDRA.
2)	Hypogamaglobulinemie zahrnuje sníženou hladinu sérového IgA, sníženou hladinu sérového IgG, sníženou hladinu sérového IgM, hypogamaglobulinemii, imunodeficienci, společnou variabilní imunodeficienci a sníženou hladinu imunoglobulinů.
3)	Nemoc štěpu proti hostiteli (GvHD) zahrnuje GvHD, GvHD v gastrointestinálním traktu, GvHD v kůži
4)	Hypoalbuminemie zahrnuje snížení krevního albuminu, hypoalbuminemii
5)	Hyperurikemie zahrnuje zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, hyperurikemii
6)	Hyperfosfatemie zahrnuje zvýšenou hladinu fosforu v krvi, hyperfosfatemii
7)	Hyperferritinemie zahrnuje hyperferritinemii, zvýšení sérového feritinu
8)	Delirium zahrnuje agitovanost, delirium, halucinace, vizuální halucinace, podrážděnost a neklid.
9)	Porucha spánku zahrnuje insomnii, noční můry a poruchu spánku.
10)	Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy a migrénu.
11)	Encefalopatie zahrnuje automatismus, kognitivní poruchy, stavy zmatenosti, depresivní stavy vědomí, poruchy pozornosti, encefalopatii, letargii, poruchu paměti změny duševního stavu, metabolickou encefalopatii, somnolenci a abnormální myšlení. Encefalopatie je dominantním rysem syndromu neurotoxicity spojeného s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), spolu s dalšími příznaky.
12)	Závrať zahrnující závrať, presynkopu a synkopu.
13)	Periferní neuropatie zahrnuje dysestezie, hyperestezii, hypoestezii, periferní neuropatii, parestezii a periferní senzickou neuropatii
14)	Třes zahrnuje dyskinezi a třes.
15)	Motorická dysfunkce zahrnuje svalové spasmy, svalové záškuby, myoklonus a myopatii.
16)	Epileptický záchvat zahrnuje generalizované tonicko-klonické záchvaty, záchvat a status epilepticus.
17)	Poruchy řeči zahrnují afázii, dysartrii a poruchy řeči.
18)	Neuralgie zahrnuje neuralgii a ischias.
19)	Ataxie zahrnuje ataxii a dysmetrii.
20)	Zrakové postižení zahrnuje rozmazané vidění a postižení zraku.
21)	Tachykardie zahrnuje sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii a tachykardii.
22)	Srdeční selhání zahrnuje srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, dysfunkci levé komory a dysfunkci pravé komory.
23)	Krvácení zahrnuje: anální krvácení, krevní puchýř, krev v moči, krvácení v místě katetru, cerebrální krvácení, krvácení do spojivky, kontuzi, cystitidu, hemoragickou cystitidu, krvácení z duodenálního vředu, diseminovanou intravaskulární koagulaci, epistaxi, kontuzi oka, gastrointestinální krvácení, gingivální krvácení, hematochezii, hemartrózu, hematemezu, hematom, hematurii, hemoptyzu, silné menstruační krvácení, rozsáhlé krvácení do střev, melénu, krvácení v ústech, slizniční krvácení, krevní puchýř v ústech, peritoneální hematom, petechie, faryngeální hemoragie, postprocedurální krvácení, pulmonální hemoragie, purpuru, retinální hemoragie, subdurální hematom, traumatický hematom, krvácení z nádoru, krvácení z horní části GIT a vaginální krvácení.
24)	Hypotenze zahrnuje hypotenzi a ortostatickou hypotenzi.
25)	Trombóza zahrnuje hlubokou žilní trombózu, embolii, plicní embolii, trombózu, trombózu vena cava a venózní trombózu.
26)	Kašel zahrnuje kašel, produktivní kašel a syndrom zadní rýmy.
27)	Dyspnoe zahrnuje dušnost, námahovou dušnost, dechovou tíseň nebo dechové selhání.
28)	Orofaryngeální bolest zahrnuje bolest v ústech a orofaryngeální bolest.
29)	Plicní edém zahrnuje akutní plicní edém a plicní edém.
30)	Bolest břicha zahrnuje břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v hypogastriu, bolest v epigastriu a gastrointestinální bolest.

- 31) Vyrážka zahrnuje dermatitidu, akneiformní dermatitidu, kontaktní dermatitidu, vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku a pruritickou vyrážku.
- 32) Muskuloskeletální bolest zahrnuje bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, bolest krku, nekardiální bolest na hrudi.
- 33) Akutní selhání ledvin zahrnuje akutní selhání ledvin, anurii, azotemii, abnormální krevní kreatinin, zvýšený krevní kreatinin, zvýšenou hladinu kyseliny močové, selhání ledvin, renální tubulární dysfunkci a renální tubulární nekrózu.
- 34) Únava zahrnuje únavu a malátnost.
- 35) Edém zahrnuje edém obličeje, zadržování tekutin, generalizovaný edém, hypervolemii, lokalizovaný edém, periferní edém, periorbitální edém a periferní otok.
- 36) Bolest zahrnuje bolest a bolest končetin.
- 37) Zvýšení hodnot jaterních enzymů zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení aminotransferáz.
- * Četnost je založena na laboratorních hodnotách. Pacienti jsou počítáni pouze pro nejhorší stupeň pozorovaný po začátku.
- ** Zkratka ICANS zahrnuje symptomy nebo příznaky, které mohou být progresivní a mohou zahrnovat afázii, změněnou úroveň vědomí, zhoršení kognitivních dovedností, motorickou slabost, záchvaty a mozkový edém.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

V klinických studiích u pediatrických pacientů a mladých dospělých s B-lymfocytární ALL (n=212) byly hlášeny případy syndromu z uvolnění cytokinů u 75 % pacientů (37 % stupně 3 nebo 4; 0,5 % [1 pacient] s úmrtím).

V probíhající klinické studii u pacientů s DLBCL (n=115) byl syndrom z uvolnění cytokinů hlášen u 57 % pacientů (23 % stupně 3/4).

V probíhající klinické studii ve FL (N=97) byl syndrom z uvolnění cytokinů hlášen u 50 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné příhody stupně 3 a 4.

Syndrom z uvolnění cytokinů byl klasifikován podle Pennových kritérií v pediatrické populaci a u mladých dospělých s B-lymfocytární ALL a v DLBCL studii následovně: stupeň 1: mírné reakce, reakce vyžadující podpůrnou péči; stupeň 2: středně těžké reakce, reakce vyžadující intravenózní terapie; stupeň 3: těžké reakce, reakce vyžadující nízké dávky vazopresorů nebo doplňkového kyslíku; stupeň 4: život ohrožující reakce, takové, které vyžadují vysoké dávky vazopresorů nebo intubaci; stupeň 5: úmrtí.

Syndrom z uvolnění cytokinů byl hodnocen podle Leeových kritérií ve studii FL následovně: Stupeň 1: mírné celkové symptomy vyžadující symptomatickou léčbu; Stupeň 2: příznaky vyžadující mírný zásah, jako je suplementace kyslíkem s nízkým průtokem nebo nízká dávka vazopresoru; Stupeň 3: příznaky vyžadující důrazný zásah, jako je suplementace kyslíkem s vysokým průtokem a vysoká dávka vazopresoru; Stupeň 4: život ohrožující příznaky vyžadující intubaci; Stupeň 5: úmrtí.

Více o klinickém zvládnání syndromu z uvolnění cytokinů viz bod 4.4 a tabulka 1.

Infekce a febrilní neutropenie

U 36 % pacientů s B-lymfocytární ALL se po podání infuze přípravku Kymriah objevily závažné případy infekce (stupně 3 a vyšší), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Celková incidence (všechny stupně) byla 70 % (nespecifikované infekce 55 %, virové infekce 31 %, bakteriální infekce 24 % a mykotické infekce 12 %) (viz bod 4.4). Celkem 41 % pacientů prodělalo infekci jakéhokoliv typu během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah.

U 34 % pacientů s DLBCL se objevily závažné infekce (stupně 3 a vyšší), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Celková incidence (všechny stupně) byla 58 % (nespecifikované infekce 48 %, bakteriální infekce 15 %, mykotické infekce 11 % a virové infekce 11 %) (viz bod 4.4). Celkem 37 % pacientů prodělalo infekci jakéhokoliv typu během 8 týdnů po podání přípravku.

U pacientů s FL se závažné infekce (stupně 3 nebo 4) vyskytly u 16 % pacientů. Celková incidence (všechny stupně) byla 50 % (nespecifikované 36 %, virové 17 %, bakteriální 6 % a mykotické 2 %) (viz bod 4.4). Celkem 19 % pacientů prodělalo infekci některého typu během 8 týdnů.

Případy těžké febrilní neutropenie (stupně 3 nebo 4) byly pozorovány u 26 % pediatrických pacientů a mladých dospělých s B-lymfocytární ALL, 17 % pacientů s DLBCL a 12 % pacientů s FL. Pro více informací ohledně zvládnutí febrilní neutropenie před a po podání infuze přípravku Kymriah, viz bod 4.4.

Prodloužené cytopenie

Cytopenie jsou dle předchozí chemoterapie u léčby přípravkem Kymriah velmi časté.

U všech pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL byly v různých obdobích po podání infuze přípravku Kymriah hlášeny případy cytopenie stupně 3 nebo 4. Případy cytopenie 3. a 4. stupně nevyřešené do dne 28 po podání infuze přípravku Kymriah zahrnovaly na základě laboratorních hodnot snížený počet leukocytů (50 %), neutrofilů (56 %), lymfocytů (43 %) a dále trombocytů (32 %) a sníženou hladinu hemoglobinu (11 %).

U všech dospělých pacientů s DLBCL byly v některých obdobích po podání infuze přípravku Kymriah hlášeny případy cytopenie 3. a 4. stupně. Cytopenie 3. a 4. stupně nevyřešené do dne 28 zahrnovaly na základě laboratorních hodnot snížený počet trombocytů (39 %), lymfocytů (29 %), neutrofilů (25 %) a dále leukocytů (21 %) a sníženou hladinu hemoglobinu (14 %).

U dospělých pacientů s FL mělo 99 % kdykoli po infuzi přípravku Kymriah cytopenie stupně 3 a 4. Cytopenie stupně 3 a 4, které se na základě laboratorních nálezů nevyřešily do 28. dne po infuzi Kymriah, zahrnovaly snížený počet lymfocytů (23 %), trombocytů (17 %), neutrofilů (16 %), leukocytů (13 %) a snížený hemoglobin (3 %).

Neurologické nežádoucí účinky

Většina neurotoxických příhod nastala během 8 týdnů po podání infuze a byla přechodná.

U 32 % pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL se objevily závažné neurologické nežádoucí reakce včetně encefalopatie a/nebo delirium (10 % stupně 3 nebo 4) během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah. U pacientů s DLBCL se jednalo o 20 % (11 % stupně 3 nebo 4) během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah. U pacientů s FL se jednalo o 9 % pacientů (1 % stupně 3 nebo 4) během 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah. Mezi neurotoxickými příhodami u pacientů s FL se syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) vyskytl u 4 % pacientů (1 % stupně 3 nebo 4), u všech do 8 týdnů po podání infuze přípravku Kymriah.

Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie byla hlášena u 49 % pacientů léčených přípravkem Kymriah pro r/r ALL, 17 % pacientů s r/r DLBCL a 17 % pacientů s r/r FL.

Těhotné ženy, kterým byl podán přípravek Kymriah, mohou mít hypogamaglobulinemii. U novorozenců matek léčených přípravkem Kymriah mají být stanoveny hladiny imunoglobulinů.

Imunogenita

V klinických studiích byla humorální imunogenita tisagenlekleucelu měřena před a po podání přípravku stanovením anti-myší protilátky proti CAR19 (anti-mCAR19) v séru. Většina pacientů byla před podáním dávky testována pozitivně na protilátky anti-mCAR19 u pediatrických a mladých dospělých pacientů s ALL (B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), u dospělých pacientů s DLBCL (C2201; 93,9 %), tak i u dospělých pacientů s FL (E2202, 66,0 %).

Léčbou vyvolané protilátky anti-mCAR19 byly zjištěny u 40,5 % pediatrických a mladých dospělých pacientů s ALL (B2202), u 8,7 % dospělých pacientů s DLBCL a 28,7 % dospělých pacientů s FL. Pre-existující a léčbou vyvolané protilátky neměly dopad na klinickou odpověď, ani neměly vliv na expanzi a perzistenci tisagenlekleucelu. Neexistuje žádný důkaz, že by přítomnost pre-existujících a léčbou vyvolaných protilátek anti-mCAR19 ovlivnila bezpečnost nebo účinnost přípravku Kymriah.

Imunogenní odpovědi T-lymfocytů nebyly pozorovány u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL, dospělých pacientů s r/r DLBCL a dospělých pacientů s FL.

Pediatrická populace

Bezpečnost tisagenlekleucelu u pediatrických pacientů s r/r B-lymfocytární ALL ve věku od 3 let byla hodnocena u 212 pacientů v pivotní studii B2202 a podpůrných studiích B2205J a B2001X, ve kterých byla většina pacientů (81 %) mladší 18 let (65/79 v B2202, 54/64 v B2205J a 52/69 v B2001X). Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrických pacientů jsou uvedeny v "Souhrnu bezpečnostního profilu" a v tabulce 2.

Bezpečnost tisagenlekleucelu u pediatrických pacientů s r/r B-lymfocytární ALL mladších 3 let byla hodnocena v observační studii B2401 (n=43), kde byla celková zkušenost s bezpečností obecně v souladu se známým bezpečnostním profilem tisagenlekleucelu.

Postmarketingové zkušenosti

Následující nežádoucí účinky byly odvozeny ze zkušeností s přípravkem Kymriah po uvedení přípravku na trh prostřednictvím spontánních kazuistik, případů z literatury, programů rozšířeného přístupu a klinických studií jiných než globální registrační studie. Protože jsou tyto reakce hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci nebo stanovit příčinnou souvislost s expozicí tisagenlekleucelu.

Neznámá frekvence: Anafylaktická reakce/reakce související s infuzí, neurotoxicita.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování nebylo hlášeno.

V případě předávkování je potenciálním rizikem zvýšená pravděpodobnost rozvoje CRS včetně závažného CRS. Pro podrobné sledování viz bod 4.2; symptomy a léčba CRS, viz bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XL04.

Mechanismus účinku

Tisagenlecleucel je autologní imunocelulární léčba rakoviny, která zahrnuje přeprogramování pacientových vlastních T-lymfocytů s použitím transgenů kódujícího anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) za účelem identifikace a eliminace buněk, které exprimují antigen CD19. CAR je tvořen jednořetězcovým fragmentem myší protilátky, který rozpozná protein CD19 a je fúzován k intracelulárním signalizačním doménám 4-1BB (CD137) a CD3-zeta. CD3-zeta řetězec je zásadní pro zahájení aktivace T-lymfocytů a protinádorové aktivity, zatímco 4-1BB zvyšuje expanzi a perzistenci tisagenlecleucelu. Po navázání na buňky, které exprimují CD19, CAR přenáší signál podporující expanzi T-lymfocytů a perzistenci tisagenlecleucelu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Kymriah u pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let věku včetně s relabující nebo refrakterní (r/r) B-lymfocytární ALL byla hodnocena u celkem 203 pacientů v jedné pivotní (B2202, n=79) a dvou podpůrných (B2205J, n=64, a B2101J, n=60) otevřených jednoramenných studiích fáze I/II. Před vstupem do studie nebo během studie byl všem pacientům krevní materiál odebrán leukaferézou a kryokonzervován.

Pivotní studie B2202 (ELIANA) je multicentrická, jednoramenná klinická studie fáze II u pediatrických a mladých dospělých pacientů s r/r B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukemií. Z 97 zařazených pacientů obdrželo infuzi přípravku Kymriah 79; pro 8 pacientů (8 %) nemohl být přípravek Kymriah vyroben; důvody pro vyřazení před podáním infuze přípravku Kymriah zahrnovaly úmrtí (n=7; 7 %) nebo nežádoucí příhody (n=3; 3 %) během čekání na výrobu přípravku Kymriah v klinické studii. Medián doby trvání sledování ve studii definovaný jako čas od podání infuze přípravku Kymriah do data ukončení nebo přerušení léčby před termínem ukončení sběru dat byl 16,0 měsíců (rozmezí: 0,4-34,4). Medián doby trvání od podání infuze přípravku Kymriah do termínu ukončení sběru dat byl 24,2 měsíců (rozmezí: 4,5-35,1). Klinická studie stále probíhá.

Klíčové základní informace u zařazených pacientů a u pacientů s infuzí jsou uvedeny v tabulce 3. Většina pacientů (69/79, 87 %) byla během čekání na přípravek Kymriah na přemostovací terapii. Celkem 76 ze 79 pacientů (96 %), kterým byla podána infuze přípravku Kymriah, také podstoupilo po zařazení do studie a před infuzí jednotlivé dávky přípravku Kymriah lymfodepleční chemoterapii (podmínky lymfodepleční chemoterapie viz bod 4.2).

Tabulka 3 Klinická studie B2202: Základní informace pro populaci zařazených a infundovaných pacientů

	Zařazení n=97 n (%)	Infundování n=79 n (%)
Věk (roky)		
Průměr (směrodatná odchylka)	12 (5,48)	12 (5,38)
Medián (minimum – maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Věková kategorie (roky) - n (%)		
<10 let	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 let a <18 let	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 let	17 (17,5)	14 (17,7)
Pohlaví - n (%)		
Muži	54 (55,7)	45 (57,0)
Ženy	43 (44,3)	34 (43)
Stav onemocnění - n (%)		
Primárně refrakterní onemocnění ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Relabující onemocnění ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Předchozí transplantace kmenových buněk - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primárně refrakterní onemocnění: Před zahájením studie nikdy nedosáhli úplnou morfoloickou remisi (CR);		
² Relabující onemocnění: Před zahájením studie se objevil alespoň jeden relaps.		

Účinnost léčby byla stanovena průtokovou cytometrií pomocí primárního cílového parametru celkového výskytu remise (ORR), což zahrnuje nejlepší celkovou odpověď jako kompletní remisi (CR) nebo kompletní remisi s neúplnou obnovou krevního obrazu (CRi) během 3 měsíců po podání infuze, na základě hodnocení nezávislého hodnoticího výboru (IRC), stejně jako sekundární cílové parametry zahrnující délku remise (DOR) a podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi s minimálním reziduálním onemocněním (MRD) < 0,01 % (MRD negativní). Výsledky účinnosti této studie jsou uvedeny v tabulce 4. Celková míra remise byla konzistentní napříč všemi podskupinami. Osm pacientů (10,1 %), kteří po podání infuze přípravku Kymriah dosáhli CR/CRi podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk, zatímco byli v remisi, přičemž 6 pacientů (7,6 %) podstoupilo transplantaci během prvních 6 měsíců po podání infuze v remisi. Přípravek Kymriah byl podáván v lůžkovém a ambulantním zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě.

Tabulka 4 Klinická studie B2202: Výsledky hodnocení účinnosti u pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabující/refrakterní B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukemií (ALL)

Primární cílový parametr	Zařazení pacienti n=97	Infundovaní pacienti n=79
Celková míra remise (ORR)^{1,2}, n (%) 95% CI	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Sekundární cílové parametry	n=97	n=79
CR nebo CRi s negativním MRD v kostní dřeni ^{5,6} , n (%) 95% CI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,04) p<0,0001
Délka remise⁷	n=65	n=65
% pravděpodobnost přežití bez příhody ve 12 měsících	66,3	66,3
% pravděpodobnost přežití bez příhody v 18 měsících	66,3	66,3
Medián (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (20,0; NE ⁹)	Nedosaženo (20,0; NE)
Další sekundární cílové parametry	n=97	n=79
Celkové přežití (OS)⁸		
% pravděpodobnost přežití ve 12 měsících	69,8	76,4
% pravděpodobnost přežití ve 24 měsících	56,9	66,3
Medián (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (19,4; NE)	Nedosaženo (28,2; NE)
¹	Vyžaduje, aby stav remise byl zachován alespoň 28 dnů bez klinických projevů relapsu.	
²	Jednostranný test pomocí přesné nominální p-hodnoty, která je založena na H0: ORR ≤ 20 % vs. Ha: ORR > 20 %	
³	CR (kompletní remise) definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni, přítomnost cirkulujících blastů v krvi má být < 1 %, žádné projevy extramedulárního postižení a úplné zotavení periferní krve (trombocyty > 100 000/μl a absolutní počet neutrofilů [ANC] > 1 000/μl) bez potřeby transfuze.	
⁴	CRi (kompletní remise s neúplnou obnovou krevního obrazu) definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni, přítomnost cirkulujících blastů v krvi má být < 1 %, žádné projevy extramedulárního postižení a neúplná úprava periferního krevního obrazu s nebo bez potřeby transfuze.	
⁵	Negativní MRD (minimální reziduální onemocnění) bylo definováno jako MRD průtokovou cytometrií < 0,01 %.	
⁶	Jednostranný test pomocí přesné nominální p-hodnoty, která je založena na H0: Míra remise onemocnění s negativitou MRD ≤ 15 % vs. Ha: > 15 %.	
⁷	Doba trvání remise (DOR) byla definována jako doba od první odpovědi CR nebo CRi až do relapsu či úmrtí kvůli základní indikaci (n=65), podle toho, co nastane dříve.	
⁸	OS byl definován jako doba od data infuze přípravku Kymriah do data úmrtí z jakékoli příčiny u pacientů, kterým byla podána infuze, a od data zařazení do data úmrtí z jakékoli příčiny u zařazených pacientů.	
⁹	Nelze odhadnout.	

Kvalita života související se zdravím (HRQoL) byla hodnocena pomocí dotazníků PedsQL a EQ-5D vyplněných pacienty ve věku od 8 let a více (n=61). Mezi pacienty s odpovědí (n=51) byla průměrná změna (SD) celkového skóre PedsQL dotazníku oproti výchozímu stavu 13,1 (13,45) ve 3 měsících, 15,4 (16,81) v 6 měsících a 25,0 (19,09) ve 12 měsících a skóre průměrné změny (SD) oproti výchozímu stavu v dotazníku EQ-5D bylo 16,0 (16,45) ve 3 měsících, 15,3 (18,33) v 6 měsících a 21,7 (17,14) ve 12 měsících, což naznačuje celkově klinicky významné zlepšení HRQoL po podání infuze přípravku Kymriah.

Podpůrná multicentrická studie B2205J (ENSIGN) byla jednoramenná studie fáze II u pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií B-buněk. Klinická studie byla podobná a zahrnovala srovnatelné populace pacientů jako pivotní studie B2202. Hlavním rozdílem mezi těmito dvěma studiemi byla definice primárního cílového parametru účinnosti ORR, která byla měřena v období 6 měsíců po podání infuze přípravku Kymriah ve studii B2205J oproti 3 měsícům v pivotní studii. Z celkového počtu 75 zařazených pacientů dostalo 64 pacientů infuzi přípravku Kymriah; pro 5 pacientů (6,7 %) nebylo možné infuzi přípravku Kymriah vyrobit a 6 pacientů (8,0 %) zemřelo před podáním infuze přípravku Kymriah. Medián doby trvání sledování ve studii definovaný jako čas od podání infuze přípravku Kymriah do data ukončení nebo přerušeni léčby před termínem ukončení sběru dat byl 12,2 měsíců (rozmezí: 0,4-49,3). Medián doby trvání od podání infuze přípravku Kymriah do termínu ukončení sběru dat byl 31,7 měsíců (rozmezí: 17,6-56,0).

Medián věku pacientů s podanou infuzí byl 12,5 let (rozmezí: 3 až 25), 34 pacientů (53,1 %) byly ženy a 30 pacientů (46,9 %) byli muži, 10,9 % pacientů mělo primární refrakterní onemocnění, 89,1 % pacientů mělo relabující onemocnění a 43,8 % pacientů podstoupilo alespoň jednu předchozí transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Základní charakteristiky onemocnění byly u zařazených pacientů podobné s ohledem na věk (medián věku 13,0 let, rozmezí: 3 až 25), pohlaví (46,7 % žen a 53,3 % mužů), primární refrakterní onemocnění (10,7 %) a předchozí transplantační anamnézu (42,7 %). Většina pacientů po infuzi (57/64, 89,1 %) podstoupila během čekání na Kymriah překlenovací léčbu. Celkem 60 ze 64 pacientů (93,8 %), kteří dostali infuzi přípravku Kymriah, podstoupili i lymfodepleční chemoterapii po zařazení a před infuzí jedné dávky přípravku Kymriah.

Účinnost byla stanovena prostřednictvím primárního cílového parametru celkového výskytu remise (ORR), který zahrnuje nejlepší celkovou odpověď jako kompletní remisi (CR) nebo kompletní remisi s neúplnou obnovou krevního obrazu (CRi), trvající alespoň 28 dní, do 6 měsíců po infuzi, dle hodnocení nezávislého hodnotícího výboru (IRC), stejně jako sekundární cílové parametry zahrnující dobu trvání remise (DOR), podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi s negativním MRD a OS. Mezi pacienty po infuzi byl ORR prokázán u 45 pacientů (70,3 %; 59,4 % CR a 10,9 % CRi). Míra CR/CRi a negativní MRD v kostní dřeni byla hlášena u 43 (67,2 %) pacientů. Medián trvání remise nebyl dosažen a pravděpodobnost přežití bez příhody ve 12 měsících byla 70,5 %. Pravděpodobnost přežití ve 24 měsících byla 54,7 % a medián OS byl odhadnut na 29,9 měsíců (95% CI: 15,1; 42,4). Závěry pro celkové přežití byly potvrzeny v aktualizovaných analýzách OS (medián OS 29,9 měsíců [95% CI: 15,2; NE] s 57,6% pravděpodobností přežití ve 24 měsících; s mediánem sledování OS 25,9 měsíců), které zahrnovaly pacienty převedené do samostatné dlouhodobé následné studie. Sedm pacientů (10,9 %), kteří dosáhli míry CR/CRi po infuzi přípravku Kymriah, podstoupili během studie v remisi transplantaci hematopoetických kmenových buněk, z nichž 5 pacientů (7,8 %) transplantaci podstoupilo během prvních 6 měsíců po infuzi. Výsledky účinnosti hlášené u zařazených pacientů (n=75) ukazují na ORR 60,0 % (50,7 % CR a 9,3 % CRi; 57,3 % s negativním MRD v kostní dřeni). Hlášené výsledky celkového přežití pacientů ve studii jsou srovnatelné s pacienty po infuzi.

Zvláštní populace

Mezi různými věkovými podskupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti.

Pacienti s aktivní leukémií CNS

U tří ze čtyř pacientů s aktivní leukémií CNS (tj. CNS-3) zahrnutých v klinické studii B2101J se projevil syndrom z uvolnění cytokinů (stupeň 2-4) a přechodné neurologické abnormality (stupeň 1-3), které se vyřešily během 1-3 měsíců po infuzi. Jeden pacient zemřel kvůli progresi onemocnění a zbývajících tři pacienti dosáhli CR nebo CRi a zůstávají stále naživu 1,5-2 roky po infuzi.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Kymriah u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), kterým byly podány ≥ 2 linie chemoterapie, včetně rituximabu a antracyklinu, nebo relabovali po autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), byla hodnocena v otevřené, jednoramenné pivoťní klinické studii. Pacienti s velkobuněčným B-lymfomem bohatým na T-lymfocyty/histiocyty (THRBCL), primárním kožním velkobuněčným B-lymfomem, primárním mediastinálním B-lymfomem (PMBCL), EBV-pozitivním DLBCL u starších, Richterovou transformací a Burkittovým lymfomem nebyli zahrnuti v klinické studii C2201.

Pivoťní studie C2201 (JULIET) je multicentrická, jednoramenná klinická studie fáze II u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL. Do studie bylo zařazeno celkem 167 pacientů, 115 pacientům byla podána infuze přípravku Kymriah. Přibližně 31 % pacientů ukončilo studii před podáním přípravku Kymriah. Pro 13 pacientů (8 %) nemohl být přípravek Kymriah vyroben. Ostatní důvody pro ukončení před podáním infuze přípravku Kymriah zahrnovaly úmrtí (n=16; 10 %), rozhodnutí lékaře/primární progresi onemocnění (n=16; 10 %), rozhodnutí pacienta (n=2; 1 %), odchylka od protokolu (n=1; 1 %) nebo nežádoucí účinky (n=4; 2 %) při čekání na výrobu přípravku Kymriah v klinické studii. Medián doby trvání sledování ve studii definovaný jako čas od podání infuze přípravku Kymriah do data ukončení nebo přerušeni léčby před termínem ukončení sběru dat byl 7,7 měsíců (rozmezí: 0,4-50,0). Medián doby trvání od podání infuze přípravku Kymriah do termínu ukončení sběru dat byl 40,3 měsíců (rozmezí: 24,0-52,6). Klinická studie stále probíhá.

Klíčové základní informace u zařazených a infundovaných pacientů jsou uvedeny v tabulce 5. Před vstupem nebo během vstupu do studie byl všem pacientům odebrán krevní materiál leukaferézou a kryokonzervován. Většina pacientů (103/115; 90 %) v době před podáním infuze přípravku Kymriah podstoupila překlenovací léčbu pro stabilizaci onemocnění. Volba typu a trvání překlenovací léčby byla ponechána na ošetřujícím lékaři. 107 ze 115 pacientů (93 %) podstoupilo lymfodepleční chemoterapii před infuzí přípravku Kymriah. Přípravek Kymriah byl podán jako jednodávková ($0,6-6,0 \times 10^8$ životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) intravenózní infuze v lůžkovém a ambulantním zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě.

Tabulka 5 Klinická studie C2201: Základní informace pro populaci zařazených a infundovaných pacientů

	Zařazení n=167 n (%)	Infundovaní n=115 n (%)
Věk (roky)		
Průměr (směrodatná odchylka)	56 (12,9)	54 (13,1)
Medián (minimum – maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Věková kategorie (roky) - n (%)		
<65 let	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 let	47 (28,1)	26 (22,6)
Pohlaví - n (%)		
Muži	105 (62,9)	71 (61,7)
Ženy	62 (37,1)	44 (38,3)
Předchozí transplantace hematopoetických kmenových buněk (SCT) - n (%)		
Ne	93 (55,7)	59 (51,3)
Ano	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadium III/IV onemocnění při vstupu do studie - n (%)		
Ne	36 (21,6)	27 (23,5)
Ano	131 (78,4)	88 (76,5)
Počet předchozích linií cytostatické léčby – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Stav onemocnění - n (%)		
Refrakterní k poslední linii léčby	98 (58,7)	63 (54,8)
Relaps po poslední linii léčby	69 (41,3)	52 (45,2)

Účinnost léčby přípravku Kymriah byla hodnocena pomocí primárního cílového parametru nejlepšího poměru objektivních odpovědí (ORR), zahrnující kompletní remisi (CR) a částečnou odpověď na léčbu (PR), hodnocením nezávislého hodnotícího výboru (IRC) a dále na základě sekundárních cílových parametrů včetně doby trvání odpovědi (tabulka 6).

Tabulka 6 Klinická studie C2201: Výsledky hodnocení účinnosti u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie

	Zařazení pacienti n=167	Infundovaní pacienti n=115
Primární cílové parametry	n=147	n=99
Míra objektivní odpovědi (ORR) (CR+PR)², n (%) 95% CI	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Míra odpovědi ve 3 měsících	n=147	n=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Míra odpovědi v 6 měsících	n=147	n=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Délka odpovědi (DOR)³	n=54	n=54
Medián (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (10,0; NE ⁵)	Nedosaženo (10,0; NE ⁵)
% pravděpodobnost přežití bez relapsu ve 12 měsících	63,4	63,4
% pravděpodobnost přežití bez relapsu v 18 měsících	63,4	63,4
% pravděpodobnost přežití bez relapsu ve 24 měsících	60,8	60,8
% pravděpodobnost přežití bez relapsu ve 30 měsících	60,8	60,8
Další sekundární cílové parametry	n=167	n=115
Celkové přežití (OS)⁴		
% pravděpodobnost přežití ve 12 měsících	41,0	48,2
% pravděpodobnost přežití ve 24 měsících	33,3	40,4
% pravděpodobnost přežití ve 36 měsících	29,0	36,2
Medián (měsíce) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Primární cílový parametr byl analyzován u všech pacientů, jejichž přípravek Kymriah byl vyroben ve výrobním místě společnosti Novartis v USA.	
²	ORR je podíl pacientů s nejlepší celkovou odpovědí (BOR) CR nebo PR na základě Luganských kritérií hodnocení odpovědi (Cheson 2014); pacientům, kterým nebyla podána infuze, byla určena BOR=Neznámá (tj. bez odpovědi).	
³	Délka odpovědi (DOR) byla definována jako doba od prvního dosažení CR nebo PR až do relapsu či úmrtí z důvodu DLBCL, bez ohledu na pořadí.	
⁴	OS bylo definováno jako doba od podání infuze přípravku Kymriah do doby úmrtí z jakékoli příčiny (n=115) a doba od data zařazení do data úmrtí z jakékoli příčiny u zařazených pacientů (n=167).	
⁵	Nelze odhadnout.	

Ze 41 pacientů, kteří dosáhli CR, mělo 16 pacientů zpočátku celkovou parciální reakci na onemocnění, která se postupem času zlepšila na kompletní odpověď; většina pacientů (13/16) dosáhla konverze PR na CR během 6 měsíců po podání infuze tisagenlecleucelu. ORR byla konzistentní napříč všemi podskupinami.

Folikulární lymfom (FL)

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Kymriah u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) folikulárním lymfomem (FL) byla hodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze II (E2202, N=97).

Pivotní studie E2202 (ELARA) zahrnovala pacienty, kteří byli refrakterní nebo relabovali do 6 měsíců po dokončení druhé nebo pozdější linie systémové terapie (včetně anti-CD20 protilátek a alkylačních látek), recidivovali během nebo do 6 měsíců po dokončení udržovací terapie anti-CD20 protilátkami po alespoň dvou liniích terapie nebo měli relaps po autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními nebo závažnými infekcemi, transformovaným lymfomem nebo jinými agresivními lymfomy, včetně pacientů s FL stupně 3b, pacientů, kteří dříve podstoupili alogenní HSCT nebo kteří měli onemocnění s aktivním postižením CNS.

Z 98 pacientů, kteří byli zařazeni a podstoupili leukaferézu, dostalo 97 pacientů infuzi přípravku Kymriah. Jeden pacient dosáhl kompletní odpovědi před infuzí, což bylo připsáno jeho předchozí poslední linii terapie a následně byl ze studie z rozhodnutí lékaře před infuzí vyřazen. Všem pacientům byly před vstupem do studie nebo během ní odebrány a kryokonzervovány produkty leukaferézy. Přípravek Kymriah byl podán všem zařazeným pacientům. Medián doby sledování studie definovaný jako doba od infuze přípravku Kymriah do data dokončení nebo přerušování sledování před datem uzávěrky dat byl 18,6 měsíců (rozmezí: 1,8-29,9). Medián doby od infuze Kymriah do data uzávěrky dat byl 20,8 měsíců (rozmezí: 14,4-29,9). Studie stále probíhá.

Z 97 pacientů, kterým byla podána infuze přípravku Kymriah, mělo 94 pacientů měřitelné onemocnění na počátku podle Independent Review Committee (IRC) a jsou zahrnuti do souboru analýzy účinnosti (EAS).

Klíčové výchozí informace o zařazeném souboru a EAS jsou uvedeny v tabulce 7. Přibližně polovina pacientů (44/94; 47 %) dostávala překlenovací terapii ke stabilizaci onemocnění mezi leukaferézou a podáváním přípravku Kymriah a všichni pacienti dostávali lymfodepleční chemoterapii. Všem pacientům, kterým byla podána infuze, byl přípravek Kymriah podáván jako jednorázová intravenózní infuze v kvalifikovaném nemocničním nebo ambulantním (18 %) léčebném centru.

Tabulka 7 Studie E2202: Výchozí informace o populaci zařazených pacientů a EAS

	Zařazení pacienti N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Věk (roky)		
Průměr (směrodatná odchylka)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Medián (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Věková kategorie (roky) – n (%)		
<65 let	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 let	24 (24,5)	24 (25,5)
Pohlaví – n (%)		
Muž	65 (66,3)	64 (68,1)
Žena	33 (33,7)	30 (31,9)
Stádium III/IV onemocnění při vstupu do studie – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Vysoké FLIPI skóre¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Objemová nemoc na začátku² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Počet předchozích linií antineoplastické terapie – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Medián (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Stav onemocnění – n (%)		
Refrakterní k poslední linii léčby	76 (77,6)	74 (78,7)
Relaps po poslední linii léčby	17 (17,3)	17 (18,1)
Dvojitý refrakterní³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progrese onemocnění do 24 měsíců (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Předchozí transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Předchozí PI3K inhibitor – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Infundovaní pacienti, kteří měli na začátku měřitelné onemocnění podle Independent Review Committee (IRC) a jsou zahrnuti do souboru analýzy účinnosti.		
¹ FLIPI zahrnuje 5 značených prognostických faktorů; FLIPI = součet (kde prognostický faktor = „Ano“); Nízká: splněno 0-1 kritérium; střední: splněna 2 kritéria; vysoká: 3 nebo více splněno.		
² Objemná nemoc definovaná na IRC jako zobrazení ukazující jakoukoli uzlinovou nebo extra nodální nádorovou hmotu, která má průměr > 7 cm nebo postižení alespoň 3 uzlových míst, každé o průměru > 3 cm.		
³ Dvojitě refrakterní jsou definováni pacienti, kteří nereagovali nebo u nichž došlo k relapsu během 6 měsíců po léčbě anti-CD20 a alkylačními látkami, v jakémkoli režimu.		
⁴ POD24: subjekty s primárně refrakterními nebo trpícími progresí onemocnění během 24 měsíců od zahájení léčby první linie obsahující anti-CD20 mAb.		

Účinnost byla hodnocena prostřednictvím primárního cílového ukazatele kompletní odpovědi (CRR), zaznamenávaného od infuze do progrese onemocnění nebo zahájení nové terapie. CRR byla stanovena IRC na základě luganských klasifikačních kritérií (Cheson 2014). Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkovou míru odpovědi (ORR), trvání odpovědi (DOR), přežití bez progrese (PFS), celkové přežití (OS). Medián od zařazení do infuze byl 46 dní (rozmezí: 23 až 127). První hodnocení onemocnění bylo naplánováno na 3 měsíce po podání infuze.

Tabulka 8 Studie E2202: Výsledky účinnosti u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích terapie

	Zařazení pacienti N=98	EAS pacienti* N=94
Kompletní odpověď (CRR)¹, na základě IRC n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,2, 77,4)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Celková odpověď (ORR)², na základě IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Trvání odpovědi (DOR)³, na základě IRC	N=84	N=81
Medián (měsíce) (95% CI)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% pravděpodobnosti příhody po 9 měsících (95% CI)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
CI=Interval spolehlivosti, NE=nehodnotitelné * Infundovaní pacienti, kteří měli na začátku měřitelné onemocnění podle Independent Review Committee (IRC) a jsou zahrnuti do analýzy účinnosti. ¹ Primárním cílovým parametrem bylo CRR na IRC na základě luganských kritérií odpovědi (Cheson 2014) a definované jako podíl pacientů s nejlepší celkovou odpovědí (BOR) nebo kompletní odpovědí (CR). Neinfundovaní pacienti byli léčeni jako nereagující. ² ORR byla definována jako podíl pacientů s BOR z CR nebo částečnou odpovědí (PR). Neinfundovaní pacienti byli léčeni jako nereagující. ³ DOR byla definována jako doba od dosažení CR nebo PR do relapsu nebo smrti v důsledku FL, podle toho, co nastane dříve.		

Všichni respondenti dosáhli své první odpovědi (CR nebo PR) při prvním hodnocení onemocnění provedeném po infuzi, ve 3 měsících. Z 65 pacientů, kteří nakonec dosáhli CR, mělo 15 pacientů (16 %) zpočátku PR. Většina pacientů přešla z PR na CR do 6 měsíců po infuzi. Žádný pacient, který dostal infuzi Kymriah, neabsolvoval transplantaci v době odpovědi (CR nebo PR).

Pravděpodobnost, že pacient zůstane v odpovědi (DOR) ≥ 9 měsíců byla 76 % (95% CI: 64,9, 84,3), zatímco pravděpodobnost, že pacient, který dosáhl CR zůstane v odpovědi ≥ 9 měsíců, byla 87 % (95 % CI: 75,6, 93,3).

Analýzy podskupin prokázaly obecně konzistentní CRR ve všech podskupinách, včetně následujících vysoce rizikových prognostických podskupin: vysoké skóre FLIPI (CRR 63 %), předchozí HSCT (CRR 66 %), POD24 (CRR 59 %) a dvojitá refrakternost (CRR 66 %).

Zvláštní populace

Pro stanovení, zda jsou nějaké rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti mezi různými věkovými podskupinami nejsou dostatečné údaje, ačkoliv klinický přínos a bezpečnost u starších pacientů s DLBCL a FL ve věku nad 65 let (23 % a 24,7 % populace ve studii s DLBCL a FL, v daném pořadí) byly srovnatelné s celkovou populací.

Pediatrická populace

Klinická studie B2401

Byla provedena observační studie (B2401) s cílem shromáždit dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti infuze tisagenlekleucelu u pacientů z registrů Centra pro mezinárodní výzkum krve a transplantace kostní dřeně (CIBMTR) a Evropské společnosti pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT). Studie zahrnovala 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pediatrických a mladých dospělých pacientů s r/r B-lymfocytární ALL v době ukončení sběru dat. Příprava přípravku Kymriah pro pacienty mladší 3 let s nízkou hmotností byla proveditelná; 43 pacientů (CIBMTR: 40, EBMT: 3) bylo v době infuze mladší 3 let. Medián doby od infuze přípravku Kymriah do data ukončení sběru dat u pediatrických a mladých dospělých pacientů s r/r B-lymfocytární ALL byl 11,8 měsíců pro CIBMTR a 9,0 měsíců pro EBMT.

Mezi pacienty mladšími 3 let zahrnutými do souboru účinnosti (n=33) byla CR (včetně CRi) jako BOR hlášena u 26 pacientů (78,8 %) (95% CI: 61,1; 91,0) a všech 15 pacientů v CR (včetně CRi) a s hlášenými údaji o MRD byli MRD negativní během sledování. Odhadovaná míra DOR ve 12. měsíci byla 62,7 % (95% CI: 35,0; 81,3).

Celková zkušenost s bezpečností u pacientů mladších 3 let s r/r B-lymfocytární ALL byla obecně v souladu se známým bezpečnostním profilem tisagenlekleucelu.

Klinická studie C2202

Studie fáze II s tisagenlekleucelem (C2202, BIANCA) byla provedena u 33 pacientů, dětí a mladých dospělých, s relabujícím nebo refrakterním zralým B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem (NHL). Z 33 pacientů s infuzí tisagenlekleucelu mělo 28 pacientů (24 pacientů ve věku 3–17 let a 4 pacienti ve věku 20–22 let) měřitelné onemocnění před infuzí a jsou zahrnuti do souboru analýzy účinnosti (EAS).

EAS zahrnovala pacienty s Burkittovým lymfomem (n=15), difuzním velkobuněčným B-lymfomem (n=8), primárním mediastinálním B-buněčným lymfomem (n=3), lymfomem šedé zóny (n=1) a lymfomem vysokého stupně s přeuspořádáními MYC a BCL2 (n=1). Mezi těmito pacienty byl medián věku 14,0 let (rozmezí: 3 až 22), 9 (32,1 %) žen a 19 (67,9 %) mužů. Medián počtu předchozích linií terapie byl 1 (rozsah: 1-3), 17,9 % pacientů podstoupilo jednu předchozí transplantaci krvetvorných buněk. Všichni pacienti kromě jednoho (96,4 %) dostávali překlenovací chemoterapii během čekání na tisagenlekleucel. Pacienti dostávali schválenou dávku tisagenlekleucelu pro pediatrickou indikaci ALL.

Výsledky v EAS ukázaly ORR 32,1 % (95% CI: 15,9, 52,4), s CR 7,1 %. Analýza podskupin ukázala nižší ORR u pacientů s Burkittovým lymfomem (20 %, 95% CI 4,3, 48,1) ve srovnání s pacienty s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (37,5 %, 95% CI: 8,5, 75,5) nebo jinými diagnózami zahrnutými ve studii (60,0 %, 95 % CI: 14,7, 94,7).

Celková zkušenost s bezpečností u pediatrických a mladých dospělých pacientů s NHL zralých B-buněk CD19+ r/r infuzí tisagenlekleucelu. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kymriah u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě lymfoblastických lymfomů z B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání infuze přípravku Kymriah pediatrickým a mladým dospělým pacientům s r/r B-lymfocytární ALL, r/r DLBCLa pacientům s r/r FL, vykazoval tisagenlekleucel obvykle počáteční rychlou expanzi a následně pomalejší biexponenciální pokles. Vysoká variabilita mezi subjekty byla spojena s metrikami expozice *in vivo* (AUC_{0-28d} a C_{max}) ve všech indikacích.

Buněčná kinetika u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL

Souhrn parametrů buněčné kinetiky tisagenlekleucelu u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL je níže uveden v tabulce 9. Maximální expanze (C_{max}) byla přibližně 1,6krát vyšší u pacientů s CR/CRi (n=103) ve srovnání s pacienty bez odpovědi (NR) (n=10), měřeno qPCR. Zpožděná a nižší expanze byla pozorována u pacientů bez odpovědi (n=12) oproti pacientům s odpovědí (n=105).

Tabulka 9 Parametry buněčné kinetiky tisagenlekleucelu u pediatrických a mladých dospělých pacientů s r/r B-lymfocytární ALL (studie B2202 a B2205J)

Parametr	Souhrnné statistické údaje	Pacienti odpovídající na léčbu (CR/CRi) n=105	Pacienti neodpovídající na léčbu (NR) n=12
C_{max} (kopii/ μ g)	Geometrický průměr (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (den)	Medián [min; max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopii/ μ g*den)	Geometrický průměr (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (den)	Geometrický průměr (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Medián [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Buněčná kinetika u dospělých pacientů s DLBCL

Souhrn parametrů buněčné kinetiky tisagenlekleucelu u pacientů s DLBCL je níže uveden v tabulce 10.

Tabulka 10 Parametry buněčné kinetiky tisagenlekleucelu u pacientů s r/r DLBCL

Parametr	Souhrnné statistické údaje	Pacienti odpovídající na léčbu (CR and PR) n=43	Pacienti neodpovídající na léčbu (SD/PD/Není známo) n=72
C_{max} (kopii/ μ g)	Geometrický průměr (CV%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T_{max} (den)	Medián [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8],	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC_{0-28d} (kopii/ μ g*den)	Geometrický průměr (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (den)	Geometrický průměr (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T_{last}	Medián [min; max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Buněčná kinetika u pacientů s FL

Souhrn buněčných kinetických parametrů tisagenlekleucelu u pacientů s FL pomocí BOR je uveden v tabulce 11 níže.

Geometrický průměr AUC_{0-28d} u respondentů byl 2,9krát vyšší ve srovnání s pacienty bez odpovědi, zatímco geometrický průměr hodnoty C_{max} byl 2,1krát vyšší u respondentů ve srovnání s pacienty bez odpovědi.

Tabulka 11 Parametry buněčné kinetiky tisagenlekleucelu u pacientů s r/r FL

Parametr	Souhrnné statistické údaje	Pacienti odpovídající na léčbu (CR and PR) N=81	Pacienti neodpovídající na léčbu (SD/PD) N=12
C_{max} (kopií/mikrogramy)	Geometrický průměr (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T_{max} (den)	Medián [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (kopií/mikrogramy*day)	Geometrický průměr (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (den)	Geometrický průměr (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (den)	Medián [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistribuce

U pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL byl tisagenlekleucel přítomen v krvi a kostní dřeni více než 2 roky. Rozdělení tisagenlekleucelu v krvi a kostní dřeni bylo následující: ve dni 28 bylo v kostní dřeni přítomno 47,2 % tisagenlekleucelu přítomného v krvi, zatímco ve 3 měsících to bylo 68,3 % a v 6 měsících 69 % (studie B2202 a B2205J). U pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL tisagenlekleucel prochází do mozkomíšního moku a přetrvává zde až 1 rok (klinická studie B2101J).

U dospělých pacientů s DLBCL (klinická studie C2201) v kompletní remisi byl tisagenlekleucel detekován v periferní krvi až 3 roky a až 9 měsíců v kostní dřeni. Rozdělení tisagenlekleucelu v krvi a kostní dřeni bylo následující: ve dni 28 bylo v kostní dřeni přítomno 70 % tisagenlekleucelu přítomného v krvi, a ve 3 měsících 50 % a to jak u respondérů, tak i u non-respondérů.

U dospělých pacientů s FL (studie E2202) byl tisagenlekleucel detekován po dobu až 18 měsíců v periferní krvi a až po dobu 3 měsíců v kostní dřeni u pacientů s kompletní odezvou. Rozdělení v krvi a kostní dřeni, v kostní dřeni bylo téměř 54 % toho, co bylo přítomno v krvi ve 3. měsíci u pacientů reagujících i nereagujících na léčbu.

Eliminace

Eliminační profil přípravku Kymriah zahrnuje bi-exponenciální pokles v periferní krvi a kostní dřeni.

Linearita/nelinearita

Neexistuje žádný zjevný vztah mezi dávkou a AUC_{0-28d} nebo C_{max} .

Zvláštní populace

Starší pacienti

Korelační diagram parametrů buněčné kinetiky a věku (22 až 76 let u pacientů s DLBCL a 29-73 let u pacientů s FL) nepotvrdil žádný relevantní vztah mezi věkem a parametry buněčné kinetiky (AUC_{0-28d} a C_{max}).

Pohlaví

Pohlaví nebylo identifikováno jako významná charakteristika ovlivňující expanzi tisagenlecleucelu u pacientů s B-lymfocytární ALL, u pacientů s DLBCL a u pacientů s FL. Přípravek Kymriah byl podán 43 % pacientek a 57 % pacientů v klinické studii B2202, 38 % pacientek a 62 % pacientů v klinické studii C2201 a 34 % pacientek a 66 % pacientů v klinické studii E2202. Dále se ve studii E2202 ukázalo, že geometrické průměry parametrů expozice (C_{\max} a AUC_{0-28d}) jsou o 111 % a 106 %, v daném pořadí, vyšší u pacientek ve srovnání s pacienty mužského pohlaví. I když je interpretace expanze ve vztahu k pohlaví obtížná kvůli překrývajícím se rozsahům a vysoké variabilitě mezi subjekty.

Rasa/etnická příslušnost

Existují jen omezené informace o tom, že rasa/etnická příslušnost má vliv na expanzi přípravku Kymriah u pediatrických a mladých dospělých pacientů s ALL, DLBCL a FL. V klinické studii B2202 bylo celkem 73,4 % bělochů, 12,7 % Asiatů a 3,9 % pacientů dalších etnik. V klinické studii C2201 bylo celkem 85 % bělochů, 9 % Asiatů, 4 % černochů nebo afroameričanů a 3 pacienti (3 %) neznámé rasy. Ve studii E2202 bylo 75 % bělochů, 13 % Asiatů, 1 % černochů nebo Afroameričanů a 10 % neznámé rasy.

Tělesná hmotnost

U pacientů s ALL, DLBCL a FL v hmotnostním rozmezí (ALL: 14,4 až 137 kg; DLBCL: 38,4 až 186,7 kg; FL: 44,3 až 127,7 kg) korelační diagram závislosti parametrů buněčné kinetiky na tělesné hmotnosti nevykazoval žádný zjevný vztah mezi těmito parametry.

Předchozí transplantace

Předchozí transplantace neměla u pediatrických a mladých dospělých pacientů s B-lymfocytární ALL, u dospělých pacientů s DLBCL nebo dospělých pacientů s FL vliv na expanzi/perzistenci přípravku Kymriah.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické hodnocení bezpečnosti přípravku Kymriah studovalo bezpečnostní obavy z potenciálního nekontrolovaného buněčného růstu transdukovaných T-lymfocytů *in vitro* a *in vivo*, jakož i toxicitu související s dávkou, biodistribucí a perzistencí. Na základě těchto studií nebylo žádné takové riziko zjištěno.

Kancerogenita a mutagenita

Testy genotoxicity a studie kancerogenity u hlodavců nejsou vhodné k posouzení rizika inzerční mutagenese vlivem geneticky modifikovaných produktů buněčné terapie. Neexistuje žádný alternativní vhodný zvířecí model.

In vitro studie expanze s CAR pozitivními T-lymfocyty (přípravek Kymriah) od zdravých dárců a od pacientů nepotvrdila transformaci a/nebo imortalizaci T-lymfocytů. Studie *in vivo* u imunokompromitovaných myší nepotvrdily známky abnormálního buněčného růstu nebo známky klonální expanze po dobu až 7 měsíců, což je nejdelší významné období sledování imunokompromitovaných myších modelů. Byla provedena analýza genomového inzerčního místa lentivirálního vektoru u přípravku Kymriah od 14 individuálních dárců (12 pacientů a 2 zdraví dobrovolníci). Nebyly zjištěny žádné důkazy pro preferenční integraci v blízkosti genů, které jsou předmětem zájmu, nebo preferenčního vývoje buněk nesoucích integrační místo, které je předmětem zájmu.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné neklinické studie reprodukční bezpečnosti, protože nebyl k dispozici žádný vhodný zvířecí model.

Klinické studie na mladých zvířatech

Nebyly provedeny studie juvenilní toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glukóza
Chlorid sodný
Roztok lidského albuminu
Dextran 40 pro injekci
Dimethylsulfoxid
Natrium-glukonát
Natrium-acetát
Chlorid draselný
Chlorid hořečnatý
Sodná sůl acetyltryptofanu
Natrium-oktanoát
Hliník
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

9 měsíců.

Léčivý přípravek má být podán okamžitě po rozmrazení. Pro udržení maximální životaschopnosti přípravku má být přípravek po rozmrazení uchováván při pokojové teplotě (20 °C-25 °C) a podán během 30 minut, včetně jakéhokoli přerušování během podání infuze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Kymriah musí být uchováván a přepravován při teplotě ≤ -120 °C, např. v nádobě pro kryogenní uchovávání v plynné fázi kapalného dusíku a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Ethylvinylacetátový (EVA) infuzní vak s polyvinylchloridovou (PVC) infuzní hadičkou a se spojkou Luer uzavřenou uzávěrem Luer-lock obsahující buď 10–30 ml (vaky o objemu 50 ml), nebo 30–50 ml (vaky o objemu 250 ml) buněčné disperze.

Každý infuzní vak je uložen v ochranné vrstvě.

Jedna individuální léčebná dávka zahrnuje 1 nebo více infuzních vaků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Kymriah musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Kymriah, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzních vácích přípravku Kymriah a v průvodní dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž potvrzen s identifikačními údaji pacienta uvedenými v informačním listu šarže přiloženém k léčivému přípravku.

Rozmrazení přípravku Kymriah spolu s podáním infuze je nutné správně načasovat. Doba zahájení infuze má být předem potvrzena a upravena kvůli rozmrazení tak, aby byl přípravek Kymriah k dispozici pro podání infuze, když je příjemce připraven. Jakmile je přípravek Kymriah rozmrazen a dosáhl pokojové teploty (20 °C–25 °C), má být z důvodu zachování maximální životaschopnosti přípravku aplikován do 30 minut, včetně přerušení během infuze.

Kontrola a rozmrazování infuzního vaku/infuzních vaků

Nerozmrazujte přípravek, dokud není připraven k použití.

Během rozmrazování má být infuzní vak umístěn do druhého sterilního vaku, aby byly vstupy ochráněny před kontaminací a zabránilo se rozlití v případě nepravděpodobné netěsnosti vaku. Přípravek Kymriah má být rozmrazován při 37 °C s použitím buď vodní lázně, nebo suché rozmrazovací metody, dokud v infuzním vaku není žádný viditelný led. Vak má být z rozmrazovacího zařízení ihned vyjmut a do infuze uchováván při pokojové teplotě (20 °C–25 °C). Je-li pro léčebnou dávku přijato více než jeden infuzní vak (počet vaků tvořících jednu dávku naleznete v informačním listu šarže), další vak má být rozmrazen pouze poté, co je infuze obsahu přecházejícího vaku dokončena.

S buněčným přípravkem Kymriah nemá být manipulováno. Přípravek Kymriah se například před podáním infuze nemá promývat (odstřeďovat ani resuspendovat v jiných médiích).

Před rozmrazením musí být infuzní vaky zkontrolovány, zda neobsahují praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a musí být zlikvidován v souladu s místními bezpečnostními požadavky pro likvidaci biologického odpadu.

Podání

Intravenózní infuzi přípravku Kymriah má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s imunosuprimovanými pacienty a připravený zvládnout léčbu případné anafylaxe. V případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) zajistěte, aby před podáním infuze byla k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu na pacienta a vybavení pro emergentní péči. Nemocnice musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu po dobu 8 hodin. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není k dispozici z důvodu výpadku na trhu uvedeného v katalogu výpadků léčivých přípravků Evropské lékové agentury, zajistěte, aby na místě byla k dispozici vhodná alternativní léčba syndromu uvolnění cytokinů.

Totožnost pacienta se musí shodovat s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku. Kymriah je určen výhradně pro autologní použití a za žádných okolností nesmí být podán jiným pacientům.

Přípravek Kymriah má být podán ve formě intravenózní infuze bezlatexovou intravenózní kanylou bez leukodeplečního filtru působením gravitace rychlostí přibližně 10 až 20 ml za minutu. Je třeba podat veškerý obsah infuzního vaku/infuzních vaků. Sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) má být použit k naplnění kanyly před infuzí a k jejímu propláchnutí po infuzi. Po infuzi celého objemu přípravku Kymriah je třeba infuzní vak propláchnout 10 až 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pomocí zpětného plnění, aby se zajistilo podání co největšího množství buněk pacientovi.

Pokud je objem přípravku Kymriah ≤ 20 ml, může být jako alternativní způsob podání použita intravenózní tlaková infuze.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Kymriah, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Kymriah (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1297/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2018
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
USA

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

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Klíčové prvky

Dostupnost tocilizumabu a kvalifikace místa

MAH musí zajistit, aby nemocnice a jejich přidružená centra, vydávající přípravek KYMRIAH, byly kvalifikovány v souladu s odsouhlaseným programem řízení distribuce:

- zajistit na místě okamžitý přístup k jedné dávce tocilizumabu na pacienta před podáním infuze přípravku KYMRIAH. Léčebné centrum musí mít přístup k další dávce tocilizumabu po dobu 8 hodin po každé podané dávce. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu zaevidovaném v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být v léčebném centru před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.
- zajistit, aby zdravotničtí pracovníci (HCP) zapojeni do léčby pacienta dokončili edukační program.

Edukační program

Před uvedením přípravku KYMRIAH na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci nechat odsouhlasit obsah a formát edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde se přípravek KYMRIAH prodává, všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat či podávat přípravek KYMRIAH, obdrží pokyny k:

- usnadnění identifikace CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků
- usnadnění zvládnutí CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků
- zajištění náležitého sledování CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků
- usnadnění poskytnutí veškerých relevantních informací pacientům
- zajištění, že nežádoucí účinky jsou plnohodnotně a náležitě hlášeny
- zajištění, že jsou poskytnuty detailní instrukce k postupu rozmrazování
- zajištění, že před léčbou pacienta jsou pro každého pacienta na pracovišti k dispozici dávky tocilizumabu; ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu jeho výpadku na trhu zaevidovaném v přehledu výpadků léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, má být v léčebném centru před infuzí k dispozici vhodná alternativa tocilizumabu pro léčbu CRS.

Edukační program pro pacienty

Informovat pacienty a podat vysvětlení k:

- rizikům CRS a závažným neurologickým nežádoucím účinkům spojeným s přípravkem KYMRIAHA
- nutnosti neprodleně hlásit příznaky jejich ošetřujícímu lékaři
- nutnosti zdržovat se v blízkosti pracoviště, kde byl přípravek KYMRIAHA podán, po dobu aspoň 4 týdnů následujících po infuzi přípravku KYMRIAHA
- nutnosti neustále nosit u sebe pohotovostní kartu pacienta

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem dále charakterizovat bezpečnost – včetně dlouhodobé bezpečnosti – přípravku Kymriah, žadatel má provést a předložit studii založenou na údajích z registru onemocnění u pacientů s ALL a DLBCL.	Aktualizované zprávy: Roční bezpečnostní zprávy a pětileté prozatímní zprávy Závěrečná zpráva výsledků studie: prosinec 2038
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dále charakterizovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost přípravku Kymriah u relabujícího/refrakterního DLBCL má žadatel předložit finální CSR ze studie C2201 včetně pětiletého následného sledování.	Finální CSR: srpen 2023
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dále charakterizovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost přípravku Kymriah u relabujícího/refrakterního DLBCL má žadatel předložit závěrečné výsledky OS ze studie CCTL019H2301 – otevřené klinické studie fáze III přípravku Kymriah oproti standardní péči u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním agresivním non-Hodgkinovým lymfomem B-buněk.	Březen 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INFUZNÍHO VAKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ buněk infuzní disperze
tisagenlecleucelum (životaschopné CAR+ T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* za použití lentivirálního vektoru kódujícího receptor chimérického antigenu anti-CD19 (CAR).
Obsahuje $1,2 \times 10^6$ až 6×10^8 životaschopných CAR+ T-lymfocytů.

Obsahuje lidské krevní buňky.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek dále obsahuje: glukózu, chlorid sodný, roztok lidského albuminu, dextran 40 pro injekci, dimethylsulfoxid, natrium-glukonát, natrium-acetát, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, sodnou sůl acetyltryptofanu, natrium-oktanoát, hliník a vodu pro injekci. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze
10 ml – 50 ml ve vaku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Nepoužívejte leukodepleční filtr.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte při teplotě ≤ -120 °C; rozmrazte až před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jméno:
Datum narození:
Aph ID/DIN:
Šarže:
Vak

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta nebo pro opatrovníka

Kymriah 1,2 × 10⁶ – 6 × 10⁸ infuzní disperze tisagenlecleucel (životaschopné CAR+ T-lymfocyty)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy (nebo Vaše dítě) tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Lékař Vám dá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo když jdete do nemocnice.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo pro Vaše dítě – avšak dále bude v příbalové informaci uvedeno pouze oslovení "Vy".

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kymriah a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Kymriah
3. Jak se přípravek Kymriah podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kymriah uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kymriah a k čemu se používá

Co je přípravek Kymriah

Přípravek Kymriah, též známý jako tisagenlecleucel, je vyroben z určitých typů Vašich vlastních bílých krvinek zvaných T-lymfocyty. T-lymfocyty jsou důležité pro správné fungování imunitního systému (obranyschopnosti organismu).

Jak přípravek Kymriah účinkuje?

Přípravek Kymriah se získá odebráním T-lymfocytů z Vaší krve. Do T-lymfocytů je vložen nový gen, pomocí kterého dokážou T-lymfocyty najít rakovinné buňky ve Vašem těle. Když je následně přípravek Kymriah aplikován pomocí infuze do Vaší krve, modifikované T-lymfocyty najdou a zabijí rakovinné buňky.

K čemu se přípravek Kymriah používá

Přípravek Kymriah se používá k léčbě:

- **B-lymfocytární akutní lymfoblastické leukemie (B-lymfocytární ALL)** - forma rakoviny, která postihuje některé jiné typy bílých krvinek. Přípravek se používá u dětí a mladých dospělých do 25 let (včetně) s tímto typem rakoviny, pokud nádorové onemocnění nereagovalo na předchozí léčbu, dvakrát nebo vícekrát se vrátilo nebo se vrátilo po transplantaci kmenových buněk.
- **Difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL)** - forma rakoviny, která postihuje některé typy bílých krvinek, většinou se vyskytujících v mízních uzlinách. Přípravek se používá u dospělých pacientů (18 let a více) s tímto typem rakoviny, pokud se nádorové onemocnění vrátilo nebo nereagovalo ani po dvou nebo více předchozích léčbách.
- **Folikulární lymfom (FL)** - forma rakoviny, která postihuje některé typy bílých krvinek, nazývané lymfocyty, většinou v lymfatických uzlinách. Přípravek se používá u dospělých pacientů (18 let a více) s tímto typem rakoviny, pokud se nádorové onemocnění vrátilo nebo nereagovalo ani po dvou nebo více předchozích léčbách.

Máte-li jakékoli dotazy týkající se toho, jak přípravek Kymriah účinkuje, nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Kymriah

Přípravek Kymriah Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že byste mohl(a) být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.
- Pokud nemůžete přijmout léčbu nazývanou lymfodepleční chemoterapie, která snižuje počet bílých krvinek v krvi.

Upozornění a opatření

Přípravek Kymriah je vyroben z Vašich vlastních bílých krvinek, je tedy určen pouze pro Vás.

Budete požádáni, abyste se zapsali do registru alespoň na 15 let, z důvodu lepšího porozumění dlouhodobým účinkům přípravku Kymriah.

Pokud se Vás týká cokoli následujícího, sdělte to svému lékaři dříve, než začnete používat přípravek Kymriah:

- Pokud Vám během posledních 4 měsíců byla provedena transplantace kmenových buněk. Lékař zkontroluje, zda máte příznaky akutní reakce štěpu proti hostiteli. K reakci dochází, když transplantované buňky napadají Vaše tělo, což způsobuje příznaky jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krvavá stolice.
- Pokud máte onemocnění plic, srdce nebo máte problémy s krevním tlakem (nízkým nebo vysokým).
- Pokud si všimnete, že se příznaky rakoviny zhoršují. Pokud máte leukemii, může to zahrnovat horečku, pocit slabosti, krvácení z dásní, modřiny. Pokud máte lymfom, může to zahrnovat nevysvětlitelnou horečku, pocit slabosti, noční pocení, náhlou ztrátu tělesné hmotnosti.
- Pokud máte infekci. Před podáním přípravku Kymriah je nutné infekci vyléčit.
- Pokud jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy (žloutenky) typu B, virem hepatitidy C nebo virem lidské imunodeficiency (imunitní nedostatečnosti) (HIV).
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět (viz "Těhotenství a kojení" a "Antikoncepce pro ženy a muže" níže).
- Pokud jste byl(a) očkovan(a) v předešlých 6 týdnech nebo očkování plánujete v následujících několika měsících.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek Kymriah podán.

Kontrolní testy a vyšetření

Před podáním přípravku Kymriah Vám lékař:

- Zkontroluje plíce, srdce a krevní tlak.
- Provede vyšetření známek infekce; jakákoli infekce musí být vyléčena před podáním přípravku Kymriah.
- Zkontroluje, zda se stav Vašeho lymfomu nebo leukemie nezhoršil.
- Zkontroluje možné známky akutní reakce štěpu proti hostiteli, která se může vyskytnout po transplantaci.
- Zkontroluje hladinu kyseliny močové v krvi a určí množství rakovinných buněk v krvi. Vyšetření odhalí pravděpodobnost rozvoje stavu zvaného syndrom nádorového rozpadu. Můžete dostat léky, které pomohou tomuto stavu předejít.
- Zkontroluje hepatitidu B, hepatitidu C nebo HIV.

Po podání přípravku Kymriah

Sdělte ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud jste měl(a):

- Horečku, která může být příznakem infekce. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože se počet krvinek a jiných složek krve může snížit.
- Po podání přípravku Kymriah si měřte 2krát denně teplotu během 3-4 týdnů. Pokud máte vysokou teplotu, ihned navštivte lékaře.
- Extrémní únavu, slabost a dušnost, což mohou být příznaky nedostatku červených krvinek.
- Krvácení nebo snadnější tvorbu modřin, což mohou být příznaky nízkého počtu krevních buněk známých jako krevní destičky.

Je možné, že dojde k ovlivnění výsledků některých typů testů na HIV – zeptejte se na to svého lékaře.

Lékař po podání přípravku Kymriah bude pravidelně sledovat Váš krevní obraz, protože se může projevit snížení počtu krvinek a dalších složek krve.

Nedarujte krev a neposkytujte k transplantaci svoje orgány, tkáně nebo buňky.

Děti a dospívající

- S přípravkem Kymriah jsou u pediatrických pacientů mladších 3 let omezené zkušenosti.
- Přípravek Kymriah se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících do 18 let k léčbě DLBCL. Důvodem je, že s léčbou nehodgkinského lymfomu v této věkové skupině jsou pouze omezené zkušenosti.
- Přípravek Kymriah se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let k léčbě FL. Je to proto, že přípravek Kymriah nebyl v této věkové skupině studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Kymriah

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu, jelikož mohou ovlivňovat účinek přípravku Kymriah.

Zejména nesmíte dostat určitá očkování zvaná živé vakcíny:

- v období 6 týdnů před zahájením krátkodobé chemoterapie (zvaná lymfodepleční chemoterapie) k přípravě Vašeho těla na podání přípravku Kymriah.
- během léčby přípravkem Kymriah.
- po ukončení léčby v době zotavování imunitního systému.

V případě potřeby jakéhokoliv očkování se poraďte se svým lékařem.

Před podáním přípravku Kymriah sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, zda užíváte jakékoli léky oslabující Váš imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, jelikož tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Kymriah.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podáván. Je tomu tak proto, že účinky přípravku Kymriah u těhotných nebo kojících žen nejsou známy a mohou poškodit Vaše nenarozené dítě nebo Vašeho novorozence/kojence.

- Pokud otěhotníte nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná po léčbě přípravkem Kymriah, okamžitě informujte svého lékaře.
- Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Kymriah má být podán pouze v případě, že test ukáže, že nejste těhotná.

Antikoncepce pro ženy a muže

Pokud Vám byl podán přípravek Kymriah, projednejte těhotenství se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé se mohou po podání přípravku Kymriah cítit zmatení, mít problémy, jako je změněné nebo snížené vědomí, zmatenost a křeče (epileptické záchvaty). Proto během 8 týdnů po infuzi neříd'te dopravní prostředky, neobsluhujte stroje ani neprovádějte činnosti, které vyžadují Vaši pozornost.

Přípravek Kymriah obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO), dextran 40 a draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje 24,3 až 121,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 1 až 6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje dextran 40 a DMSO (látky používané k uchování zmrazených buněk), které mohou někdy způsobit alergické reakce. Měl(a) byste být důkladně sledován(a) během infuze. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

3. Jak se přípravek Kymriah podává

Přípravek Kymriah Vám vždy bude podávat lékař ve zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě.

Darování krve pro výrobu přípravku Kymriah

Přípravek Kymriah je vyroben z Vašich bílých krvinek.

- Lékař Vám odebere část krve pomocí katetru, který Vám zavede do žíly (metodou zvaná leukaferéza). Některé z Vašich bílých krvinek se oddělí od krve a zbytek krve Vám vrátí do žíly. Tento proces může trvat 3 až 6 hodin a v případě potřeby může být zopakován.
- Vaše bílé krvinky jsou následně zmrazeny a odeslány na výrobu přípravku Kymriah. To obvykle trvá tři až čtyři týdny, ale čas se může lišit.
- Léčba přípravkem Kymriah je připravena speciálně pro Vás.
- Před podáním přípravku Kymriah Vám může k přípravě organismu lékař podávat v průběhu několika dnů určitý typ léčby zvané lymfodepleční chemoterapie.

Před podáním přípravku Kymriah Vám může k přípravě organismu lékař podávat v průběhu několika dnů určitý typ léčby zvané lymfodepleční chemoterapie.

Léčba rakoviny v době výroby přípravku Kymriah

Během čekání na přípravek Kymriah může dojít ke zhoršení lymfomu nebo leukemie a lékař se může rozhodnout pro další léčbu (známé jako „přemostovací léčba“), aby se Vaše rakovina stabilizovala tím, že se zastaví tvorba nových rakovinných buněk. Tato léčba může vést k nežádoucím účinkům, které mohou být závažné nebo život ohrožující. Lékař Vás bude informovat o možných nežádoucích účincích této léčby.

Další léky podané bezprostředně před léčbou přípravkem Kymriah

Přibližně 30 až 60 minut před podáním přípravku Kymriah Vám mohou být podány i jiné léky. Je to z proto, aby se zabránilo reakcím na infuzi a horečce. Mezi tyto léky patří:

- Paracetamol
- Antihistaminikum (přípravek k léčbě alergie) jako například difenhydramin.

Jak se přípravek Kymriah podává

- Lékař zkontroluje, zda se individuální identifikační údaje pacienta uvedené na infuzním vaku přípravku Kymriah shodují s Vašimi údaji.
- Lékař Vám podá přípravek Kymriah infuzí, což znamená, že Vám bude nakapán kanylou do žíly. Tento proces trvá obvykle méně než 1 hodinu. Během infuze bude lékař kontrolovat, zda nemáte dýchací potíže nebo závrat' (možné příznaky alergické reakce).
- Přípravek Kymriah je jednorázová léčba.

Po podání přípravku Kymriah

- Počítejte s tím, že po podání přípravku Kymriah bude nutné po dobu alespoň 4 týdnů pobývat v dojezdové vzdálenosti do 2 hodin od nemocnice, kde jste byl(a) léčen(a). Lékař doporučí, abyste se po dobu alespoň 10 dnů vracel(a) denně do nemocnice a zvaží, zda musíte zůstat v nemocnici prvních 10 dnů po infuzi. Je to proto, aby lékař mohl kontrolovat, zda léčba správně účinkuje a pomoci Vám v případě výskytu jakýchkoliv nežádoucích účinků.

Pokud zmeškáte návštěvu lékaře

Pokud zmeškáte návštěvu lékaře, co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnické zařízení a domluvte se na termínu další návštěvy.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků po podání infuze přípravku Kymriah. Obvykle nastanou v prvních 8 týdnech po podání infuze, mohou se však rozvinout i později:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- vysoká horečka nebo zimnice. Může se jednat o příznaky vážného onemocnění zvaného syndrom z uvolnění cytokinu, které může být život ohrožující nebo vést k úmrtí. Další příznaky syndromu z uvolnění cytokinů jsou obtížné dýchání, pocit na zvracení, zvracení, průjem, ztráta chuti k jídlu, únava, bolest svalů, bolest kloubů, otoky, nízký krevní tlak, rychlý srdeční tep, bolest hlavy, srdeční selhání, selhání plic, selhání ledvin a onemocnění jater. Tyto příznaky se téměř vždy objeví během prvních 14 dnů po infuzi.
- obtíže jako změněné nebo snížené vědomí, ztráta kontaktu s realitou, zmatenost, neklid, epileptické záchvaty, potíže s mluvením nebo porozuměním řeči, potíže s chůzí, ztráta rovnováhy. Mohou to být příznaky stavu zvaného syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).
- pocity tepla, horečka, zimnice nebo třes, bolest v krku nebo vředy v ústech mohou být známkou infekce. Některé infekce mohou být život ohrožující nebo vést k úmrtí.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- Rychlý rozpad buněk nádoru způsobující uvolnění jejich obsahu do krevního řečiště. To může narušovat funkci různých tělesných orgánů, obzvláště ledvin, srdce a nervového systému (syndrom nádorového rozpadu).

Další možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky výrazně zhorší, ihned informujte svého lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Bledá kůže, slabost, dušnost způsobená sníženým počtem červených krvinek nebo nízkou hladinou krevního barviva hemoglobinu
- Nadměrné nebo dlouhotrvající krvácení nebo podlitiny vlivem sníženého počtu krevních destiček
- Horečka včetně velkého poklesu počtu bílých krvinek
- Zvýšené riziko infekce v důsledku neobvykle nízkého počtu bílých krvinek
- Časté a přetrvávající infekce způsobené nízkou hladinou protilátek v krvi
- Slabost, abnormální srdeční rytmus v důsledku abnormálně nízkých hladin solí v krvi zahrnující fosfor, draslík
- Vysoká hladina jaterních enzymů nebo kreatininu v krvi signalizující, že Vaše játra nebo ledviny nefungují správně
- Zvýšený krevní tlak
- Dušnost, obtížné dýchání, rychlé dýchání
- Kašel
- Bolest břicha, zácpa, průjem
- Bolest kostí a bolest v zádech
- Kožní vyrážka
- Oteklé kotníky, končetiny a obličej

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Horečka, malátnost, zvětšená játra, žlutá barva kůže a očí, nízký počet krvinek v důsledku silné imunitní aktivity
- Závratě nebo mdloby, návaly, vyrážka, svědění, horečka, dušnost nebo zvracení, bolest břicha, průjem v důsledku reakce související s infuzí
- Vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem včetně krvavých stolic (možné příznaky reakce štěpu proti hostiteli, což nastává, když transplantované buňky napadnou Vaše buňky)
- Bolest kloubů kvůli vysoké hladině kyseliny močové
- Abnormální výsledky krevních testů (vysoká hladina: fosforu, draslíku, vápníku a sodíku, d-dimeru fibrinu, sérového feritinu; nízká hladina: krevní bílkoviny zvané albumin, sodíku, hořčíku)
- Křeče, epileptické záchvaty
- Svalové křeče/křeče způsobené abnormálně nízkou hladinou solí v krvi včetně vápníku
- Bezděčný třes nebo nekontrolovatelné pohyby
- Mimovolní záškuby těla, potíže s psaním, potíže s verbálním vyjádřením myšlenek, zhoršená pozornost, ospalost
- Mravenčení nebo necitlivost, potíže s pohybem kvůli poškození nervů
- Snížené vidění
- Žízeň, nízká tvorba moči, tmavá moč, suchá zarudlá kůže, podrážděnost (možné příznaky vysoké hladiny cukru v krvi)
- Ztráta tělesné hmotnosti
- Bolest nervů
- Úzkost, podrážděnost
- Těžký stav zmatenosti
- Špatné spaní
- Dušnost, potíže s dýcháním vleže, otok chodidel nebo nohou (možné příznaky srdeční selhání), rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, zástava tlukotu srdce
- Otok a bolest v důsledku krevních sraženin
- Otok v důsledku úniku tekutin z krevních cév do okolní tkáně
- Nadýmání a nepříjemné pocity (abdominální distenze) vlivem hromadění tekutiny v břichu
- Sucho v ústech, bolest v ústech, krvácení v ústech
- Žlutá kůže a oči kvůli abnormálně vysoké hladině bilirubinu v krvi
- Svědění
- Nadměrné pocení, noční pocení
- Onemocnění podobné chřipce
- Selhání více orgánů
- Tekutina v plicích
- Ucpaný nos
- Poruchy srážlivosti krve (koagulopatie, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, prodloužený protrombinový čas, snížená hladina fibrinogenu, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Abnormální výsledky krevních testů (vysoká hladina hořčíku)
- Slabost nebo ochrnutí končetin či obličeje, potíže s mluvením (možné příznaky cévní mozkové příhody v důsledku sníženého přísunu krve)
- Teplá nebo rychle červenající kůže
- Kašel s vykašláváním hlenu nebo někdy krve, horečka, dušnost nebo potíže s dýcháním
- Potíže s ovládnutím pohybu

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout)

- Potíže s dýcháním nebo závrať (možné příznaky alergické reakce)
- Slabost nebo necitlivost v pažích nebo nohou, zhoršení nebo ztráta zraku, ulpívavé a iracionální myšlenky, které ostatní nesdílejí, bolest hlavy, zhoršená paměť nebo myšlení, neobvyklé chování

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kymriah uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku infuzního vaku za EXP.

Uchovávejte a přepravujte při teplotě ≤ -120 °C. Přípravek rozmrazte až před použitím.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je infuzní vak poškozen nebo netěsní.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kymriah obsahuje

- Léčivá látka tisagenlecleucel. Jeden infuzní vak přípravku Kymriah obsahuje disperzi tisagenlecleucelu v koncentraci závislé na výrobní šarži autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů). Jeden nebo více vaků obsahují celkem $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ životaschopných CAR+ T-lymfocytů.
- Dalšími složkami jsou glukóza, chlorid sodný, roztok lidského albuminu, dextran 40 pro injekci, dimethylsulfoxid, natrium-glukonát, natrium-acetát, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, sodná sůl acetyltryptofanu, natrium-oktanoát, hliník a voda pro injekci. Viz bod 2, „Kymriah obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO), dextran 40 a draslík”.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.

Jak přípravek Kymriah vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kymriah je buněčná disperze pro infuzi. Je dodáván jako infuzní vak obsahující lehce zakalenou až čirou, bezbarvou až světle žlutou disperzi buněk. Vak obsahuje 10 ml až 50 ml disperze.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Kymriah musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Kymriah, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzních vracích přípravku Kymriah a v průvodní dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž potvrzen s identifikačními údaji pacienta uvedenými v informačním listu šarže přiloženém k léčivému přípravku.

Rozmrazení přípravku Kymriah spolu s podáním infuze je nutné správně načasovat. Doba zahájení infuze má být předem potvrzena a upravena kvůli rozmrazení tak, aby byl přípravek Kymriah k dispozici pro podání infuze, když je příjemce připraven. Jakmile je přípravek Kymriah rozmrazen a dosáhl pokojové teploty (20 °C-25 °C), má být z důvodu zachování maximální životaschopnosti přípravku aplikován do 30 minut, včetně přerušení během infuze.

Kontrola a rozmrazování infuzního vaku/infuzních vaků

Nerozmrazujte přípravek, dokud není připraven k použití.

Během rozmrazování má být infuzní vak umístěn do druhého sterilního vaku, aby byly vstupy ochráněny před kontaminací a zabránilo se rozlití v případě nepravděpodobné netěsnosti vaku. Přípravek Kymriah má být rozmrazován při 37 °C s použitím buď vodní lázně, nebo suché rozmrazovací metody, dokud v infuzním vaku není žádný viditelný led. Vak má být z rozmrazovacího zařízení ihned vyjmut a do infuze uchováván při pokojové teplotě (20 °C-25 °C). Je-li pro léčebnou dávku přijato více než jeden infuzní vak (počet vaků tvořících jednu dávku naleznete v informačním listu šarže), další vak má být rozmrazen pouze poté, co je infuze obsahu předcházejícího vaku dokončena.

S buněčným přípravkem Kymriah nemá být manipulováno. Přípravek Kymriah se například před podáním infuze nemá promývat (odstřeďovat ani resuspendovat v jiných médiích).

Před rozmrazením musí být infuzní vaky zkontrolovány, zda neobsahují praskliny nebo trhliny. Pokud infuzní vak jeví známky poškození nebo netěsnosti, nesmí být infuze aplikována a musí být zlikvidován v souladu s místními bezpečnostními požadavky pro likvidaci biologického odpadu.

Způsob podání

Intravenózní infuzi přípravku Kymriah má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s imunosuprimovanými pacienty a připravený zvládnout léčbu případné anafylaxe. V případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) zajistěte, aby před podáním infuze byla k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu na pacienta a vybavení pro emergentní péči. Nemocnice musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu po dobu 8 hodin. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není k dispozici z důvodu výpadku na trhu uvedeného v katalogu výpadků léčivých přípravků Evropské lékové agentury, zajistěte, aby na místě byla k dispozici vhodná alternativní léčba syndromu uvolnění cytokinů.

Totožnost pacienta se musí shodovat s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku. Kymriah je určen výhradně pro autologní použití a za žádných okolností nesmí být podán jiným pacientům.

Přípravek Kymriah má být podán ve formě intravenózní infuze bezlatexovou intravenózní kanylou bez leukodeplečního filtru působením gravitace rychlostí přibližně 10 až 20 ml za minutu. Je třeba podat veškerý obsah infuzivního vaku/infuzních vaků. Sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) má být použit k naplnění kanyly před infuzí a k jejímu propláchnutí po infuzi. Po infuzi celého objemu přípravku Kymriah je třeba infuzní vak propláchnut 10 až 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pomocí zpětného plnění, aby se zajistilo podání co největšího množství buněk pacientovi.

Pokud je objem přípravku Kymriah ≤ 20 ml, může být jako alternativní způsob podání použita intravenózní tlaková infuze.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Kymriah, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Kymriah (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.